

616.462 0072
SET
n a



**NILAI DIAGNOSTIK MONOFILAMEN 10-g dan
SKOR *CLINICAL NEUROLOGICAL EXAMINATION*
(CNE)
PADA POLINEUROPATI DIABETIK**

**OLEH
BAMBANG ADI SETYOKO**

TESIS

**UNTUK MEMENUHI SALAH SATU SYARAT MEMPEROLEH
GELAR SPESIALIS PENYAKIT DALAM
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I**

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI
SEMARANG**


2003

LEMBAR PENGESAHAN (Perbaikan / Revisi)

1. JUDUL PENELITIAN : Nilai diagnostik Monofilamen 10-g dan Skor
Clinical Neurological Examination (CNE) pada
Polineuropati diabetik.
2. RUANG LINGKUP : Endokrinologi – Ilmu Penyakit Dalam
3. PELAKSANA PENELITIAN : Bambang Adi Setyoko
4. PEMBIMBING PENELITIAN : Dr. Tony Suhartono SpPD – KE
5. KONSULTAN : 1. Prof. DR. Dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD – KE
2. Dr. Endang Kustiowati SpS
3. Drg. Henry Setiawan MSc

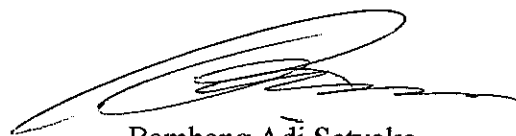
Semarang, September 2003

Pembimbing



Dr. Tony Suhartono SpPD – KE

Peneliti



Bambang Adi Setyoko

Koordinator Penelitian

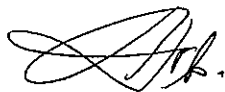


Dr. F. Soemanto PM SpPD – KGEH

LEMBAR PENGESAHAN

1. JUDUL PENELITIAN : Nilai Diagnostik Monofilamen 10-g dan Skor
Clinical Neurological Examination (CNE) pada
Polineuropati Diabetik.
2. RUANG LINGKUP : Endokrinologi – Ilmu Penyakit Dalam.
3. PELAKSANA PENELITIAN : Bambang Adi Setyoko
4. PEMBIMBING PENELITIAN : Dr. Tony Suhartono SpPD – KE
5. KONSULTAN PENELITIAN : 1. Prof. DR. Dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD – KE
2. Dr. Endang Kustiowati SpS
3. Drg. Henry Setiawan MSc


Pembimbing



Dr. Tony Suhartono SpPD – KE

Semarang, juni 2003

Peneliti



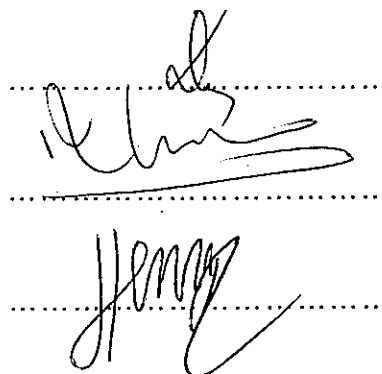
Bambang Adi Setyoko

Konsultan :

1. Prof. DR. Dr. RRJ. Djokomoeljanto SpPD – KE

2. Dr. Endang Kustiowati SpS

3. Drg. Henry Setiawan MSc



KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, berkat rahmat dan karuniaNya laporan penelitian ini dapat diselesaikan. Laporan karya akhir ini berjudul : Nilai diagnostik monofilamen 10-g dan skor CNE pada polineuropati diabetik. Penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan dokter Spesialis I bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Dari tahap awal penelitian hingga terwujudnya penelitian ini berkat bimbingan, bantuan, dorongan berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini saya mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Dr. Tony Suhartono, SpPD – KE sebagai pembimbing dalam penelitian yang telah dengan sungguh-sungguh memberikan arahan, dorongan dan bimbingan dalam penelitian ini.
2. Prof. DR. Dr. RRJ. Djokomoeljanto, SpPD – KE , Kepala Sub Bagian Endokrinologi dan konsultan dalam penelitian ini yang telah memberikan ijin dan arahan serta bimbingan dalam penelitian ini.
3. Dr. Endang Kustiowati, SpS, selaku konsultan yang telah membantu dalam perancangan dan analisa hasil penelitian.
4. Dr. Rudy Handojo, SpRM, yang telah memberikan arahan serta melakukan pemeriksaan dengan kesabaran dalam penelitian ini.
5. Drg. Henry Setiawan, MSc selaku konsultan yang telah membantu perancangan dan analisa hasil penelitian.
6. Dr. F Soemanto PM, SpPD – KGEH , sebagai ketua tim koordinator seminar proporsal penelitian karya akhir beserta seluruh anggota tim atas segala bantuan dan bimbingan dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. DR. Dr. Darmono, SpPD – KE, selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang atas segala petunjuk, bimbingan dan nasehat selama mengikuti pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

8. Dr. Murni Indrasti, SpPD -- KGH, sebagai Ketua Program Studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam, atas segala arahan, dorongan dan nasehat yang berguna selama proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
9. Semua Kepala Sub Bagian dan Staf Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah mendidik dan membimbing saya dalam menjalani pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
10. Staf paramedis, staf administrasi di lingkungan Bagian Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan kerjasama selama penelitian dan selama mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
11. Segenap sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan kerjasama yang erat selama penelitian dan proses pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
12. Bapak, Ibu (alm), kakak, adik dan seluruh anggota keluarga atas doa restu, dorongan moril maupun material yang telah diberikan selama ini.
13. Istri tercinta Sri Hartati, dan anak saya Adrina Nur Saffira, yang telah tabah, sabar dan setia membantu, mendampingi dan memberi dorongan serta doa selama menempuh pendidikan spesialisasi.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan Karunia dan Hidayah Nya Kepada kita semua. Amien

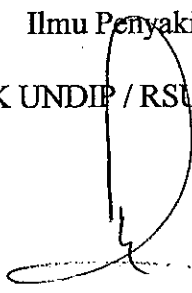
Semarang, Juni 2003

Bambang Adi Setyoko

Penelitian ini dilakukan
Di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang

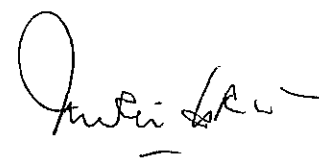
Karya akhir ini disusun dalam rangka menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

Ketua Bagian / SMF
Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi



(DR. Dr. Darmono SpPD – KE)

Ketua Program Studi
PPDS – I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP



(Dr. Murni Indrasti SpPD – KGH)

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar pengesahan	i
Kata Pengantar	ii
Daftar isi	iii
Abstrak	iv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Perumusan masalah	3
1.3. Tujuan penelitian	3
1.4. Manfaat penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Neuropati diabetik	5
2.2. Patogenesis neuropati diabetik	5
1. Hipotesis metabolik	7
2. Hipotesis mikrovaskuler dan hipoksia	9
3. Hipotesis autoimun	10
2.3. Klasifikasi neuropati diabetik	11
2.4. Manifestasi klinik neuropati diabetik	12
2.5. Diagnosis neuropati diabetik	15
1. Clinical Neurological Examination (CNE)	16
2. Pemeriksaan monofilamen	19
3. Tes vibrasi garputala	21
4. Pemeriksaan EMG	23
2.6. Kerangka Teori	26
2.7. Kerangka Konsep	27
BAB. III. METODOLOGI PENELITIAN	28
3.1. Desain Penelitian	28
3.2. Tempat dan Waktu	28
3.3. Baku Emas	28
3.4. Populasi Penelitian	28

3.5. Jumlah Sampel	28
3.6. Kriteria inklusi dan eksklusi	29
3.7. Definisi Operasional	30
3.8. Bahan dan Alat	31
3.9. Pengumpulan Data	32
3.10. Analisa Statistik	33
3.11. Alur Penelitian	34
BAB IV. HASIL PENELITIAN	35
4.1 Distribusi umur dan jenis kelamin	35
4.2 Karakteristik Demografik, fisik dan Laboratorium	36
4.3 Kurva ROC, Sensitifitas dan Spesivisitas	38
BAB V. PEMBAHASAN	42
BAB VI. KESIMPULAN dan SARAN	46
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	

ABSTRACT

BACKGROUND

Diabetic Neuropathy is a common complication of diabetes. In the course of their disease, approximately 50% of diabetic patients will develop diabetic neuropathy. The sequelae of diabetic neuropathy include recurrent infections, non-healing ulcers and amputations of the toes and feet.

Foot ulceration is one of the most serious complications of diabetes mellitus. This complication causes considerable morbidity and may lead to lower extremity amputation. Screening and the early identification of the neuropathic process offer a crucial opportunity for the patient with diabetes to actively alter the course of glycemic control and to implement improved foot care before the onset of significant morbidity.

For the detection of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice, a simple, sensitive and inexpensive screening method is required. Currently both the examination, 10-g monofilament and the clinical neurological examination (CNE) are using for diagnostic diabetic polyneuropathy in daily clinical practice. The purpose of the study was to assess 10-g monofilament and the CNE compared with the criterion standard of electromyography (EMG) in order to calculate sensitivity and specificity of both modes of examination.

METHOD

Method to be used in this study is cross sectional design. Total 76 diabetic patients participated in the study. The neuropathy status at the time of recruitment of the patients was unknown. Monofilament 10-g and CNE was performed at both feet. Moreover, using the Electromyography as reference method, sensitivity and specificity of both modes of examination were calculated. For selecting the best diagnostic cut-off point on the scale of measurement of both monofilament 10-g and the CNE we used the method of the Receiver Operating Characteristics (ROC) curves..

RESULT

Using the Electromyography as reference method, sensitivity and specificity of 10-g monofilament and the CNE were calculated. The Sensitivity and specificity of the 10-g monofilament were 80,6 % and 57,1 %, respectively. Sensitivity and specificity of the CNE were 87,1 % and 71,4 %, respectively.

CONCLUSIONS

The CNE and 10-g monofilamen reasonably sensitive for diagnosing diabetic polyneuropathy in daily clinical practice.

KEY WORDS

Diabetic neuropathy, Monofilament 10-g, Clinical Neurological Examination (CNE), Electromyography (EMG).

ABSTRAK

LATAR BELAKANG

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi tersering pada diabetes. Dalam perjalanan penyakitnya, pada sekitar 50% pasien diabetes akan terjadi neuropati diabetik. Neuropati diabetik dapat mengakibatkan infeksi berulang, ulkus yang sulit disembuhkan dan dapat berakhir dengan amputasi kaki.

Ulkus pada kaki merupakan salah satu komplikasi serius diabetes mellitus. Komplikasi ini merupakan penyebab morbiditas dan dapat mengakibatkan amputasi tungkai bawah. Skrining dan identifikasi dini proses neuropati akan memberikan kesempatan pada penderita diabetes untuk secara aktif memperbaiki kontrol glikemi dan melakukan perawatan kaki sebelum terjadi morbiditas yang signifikan.

Untuk deteksi polineuropati diabetik dalam penggunaan klinis sehari-hari, diperlukan sebuah alat diagnostik yang sederhana, tidak mahal namun sensitive. Akhir-akhir ini monofilamen 10-g dan pemeriksaan clinical neurological examination (CNE) digunakan untuk diagnosis polineuropati diabetik dan praktek klinik. Tujuan penelitian ini untuk mengkaji monofilamen 10-g dan CNE dibandingkan dengan Elektromiografi (EMG) sebagai pemeriksaan standar untuk menentukan sensitifitas dan spesivisitas kedua alat pemeriksa tersebut.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan dengan desain potong lintang. Tujuh puluh enam pasien diabetes berpartisipasi dalam penelitian. Belum diketahui status neuropati pasien sebelum penelitian. Pemeriksaan Monofilamen 10-g dan CNE dilakukan pada kedua tungkai. Selanjutnya, dengan menggunakan elektromiografi (EMG) sebagai metode acuan, sensitifitas dan spesivisitas kedua alat pemeriksa dilakukan penilaian. Untuk menentukan titik potong diagnostik terbaik dari monofilamen 10-g dan CNE dipergunakan kurva ROC.

HASIL

Dengan alat EMG sebagai metode acuan, sensitifitas dan spesivisitas monofilamen 10-g masing-masing adalah 80,6 % dan 57,1 %. Sedangkan sensitifitas dan spesivisitas CNE masing-masing adalah 87,1 % dan 71,4 %.

KESIMPULAN

CNE dan monofilamen 10-g memiliki sensitifitas yang cukup baik untuk diagnosis polineuropati diabetik dalam penggunaan klinis praktis sehari-hari.

KATA KUNCI

Neuropati diabetik, Monofilamen 10-g, Clinical Neurological Examination (CNE), Elektromiografi (EMG).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Neuropati diabetik merupakan komplikasi tersering dari diabetes. Dalam perjalanan penyakitnya, pada sekitar 50 % kasus dijumpai neuropati diabetik. Neuropati diabetik memiliki kontribusi besar untuk terjadi ulkus pada kaki yang sulit sembuh, infeksi berulang dan dapat berakhir dengan amputasi kaki. Hal ini akan meningkatkan morbiditas, mortalitas dan biaya perawatan akibat komplikasi diabetes. ^(1,2)

Sebuah studi prospektif melibatkan > 4400 pasien rawat jalan di klinik diabetis, melaporkan 10 % kasus sudah terjadi neuropati saat diagnosis DM ditegakkan. Insiden neuropati meningkat sejalan lamanya menderita DM, dan lebih dari 50 % pasien terjadi neuropati diabetik setelah 25 tahun menderita DM. ^(3,4)

Insiden ulkus kaki diabetik dapat diturunkan bila polineuropati dapat dideteksi pada stadium awal. Setelah terdiagnosis dini, edukasi intensif dan perawatan kaki menjadi sasaran lebih lanjut pada penderita dengan faktor risiko, sebelum terjadi kerusakan yang ireversibel. ⁽¹⁾

Diagnosis neuropati diabetik dapat ditegakkan bila pada penderita DM dijumpai gejala-gejala atau tanda-tanda neuropati ditambah dengan pemeriksaan obyektif yang menunjukkan kelainan pada saraf perifer, tanpa ada penyebab lain. Meskipun demikian, Penelitian Rosenberg dkk (2001) dalam evaluasi diagnosis polineuropati kronik memberi kesimpulan : pada penderita polineuropati kronik dan diketahui terdapat penyakit-

penyakit tertentu (misalnya DM) sebagai penyebabnya, evaluasi diagnosis lebih lanjut tidak memberi kontribusi berarti. (5,6)

Polineuropati diabetik merupakan kelainan yang bersifat *insidious*, namun prosesnya berlangsung progresif . Identifikasi neuropati pada penderita DM sangat penting, bahkan dianjurkan untuk melakukan evaluasi berkala. Bukti penelitian klinis menunjukkan manfaat strategi skrining dan diagnosis dini dalam menurunkan risiko ulkus diabetik dan amputasi kaki. Berkaitan dengan hal itu, diperlukan alat diagnosis yang sederhana, murah, dan sensitif untuk deteksi dan diagnosis PND, khususnya dalam pemakaian klinis praktis sehari-hari. (2,9)

Elektromiografi (EMG) adalah pemeriksaan elektrodiagnosis untuk memeriksa saraf perifer dan otot. Alat ini sering digunakan sebagai salah satu *reference methode* penelitian neuropati diabetik. Abnormalitas pemeriksaan EMG secara tidak langsung akan menunjukkan distribusi lesi saraf perifer, jenis lesi dan beratnya lesi.. Fungsi EMG pada polineuropati diabetik (PND) adalah : (1). Konfirmasi diagnostik, (2). Mengetahui distribusi lesi saraf tepi, (3). Mengetahui derajat beratnya neuropati, (4). Evaluasi hasil terapi. (2,7,8). Meskipun demikian, pemeriksaan ini membutuhkan keahlian khusus, tidak praktis untuk penggunaan klinis sehari-hari dan karena harganya relatif mahal mungkin hanya dimiliki oleh pusat kesehatan rujukan atau pelayanan kesehatan swasta yang mampu.

Akhir-akhir ini, Monofilamen 10 g dan berbagai bentuk pemeriksaan neurologi klinis telah dikembangkan para peneliti dan digunakan untuk tujuan skrining maupun diagnosis PND. Valk GD dkk (1997) telah melakukan penelitian penggunaan *Semmes-Weinstein monofilament* (SWME) dan pemeriksaan neurologi klinik (*Clinical*

Neurological Examination / CNE) dengan *Vibration Perception Threshold (VPT)* sebagai metode rujukan pemeriksaan. (1)

Vibration Perception Threshold (VPT) tampaknya tidak sering digunakan di Indonesia, khususnya di RSUP Dr. Kariadi-Semarang. Di RSUP Dr. Kariadi lazim digunakan EMG sebagai salah satu metode diagnostik polineuropati. Penelitian ini dilakukan untuk evaluasi nilai diagnostik pemeriksaan monofilamen 10 g dan skor CNE, dengan pemeriksaan Elektromiografi (EMG) sebagai standart pemeriksaan (metode referensi).

1.2 PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan diatas, maka masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah :

- Bagaimana sensitifitas, spesifitas, akurasi, nilai ramal negatif, dan nilai ramal positif dari pemeriksaan monofilamen 10 gram dan pemeriksaan neurologis klinis (*Clinical Neurological Examination / CNE*) untuk diagnosis polineuropati diabetik, dengan EMG sebagai metode referensi pemeriksaan.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi pemeriksaan monofilamen 10 g dan pemeriksaan neurologi klinis dengan Skor CNE sebagai alat diagnostik polineuropati diabetik pada penderita DM type 2 yang berobat jalan di poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr.Kariadi Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus

A. Untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan monofilamen 10 g, meliputi :

1. Menilai sensitifitas
2. Menilai spesifisitas
3. Menilai nilai ramal positif
4. Menilai nilai ramal negatif
5. Menilai akurasi

B. Untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan klinis neurologis dengan skor CNE (clinical Neurological Examination), yang meliputi :

1. Menilai sensitifitas
2. Menilai spesifisitas
3. Menilai nilai ramal positif
4. Menilai nilai ramal negatif
5. Menilai akurasi

1.4 Manfaat penelitian

Penggunaan Monofilamen 10 g dan pemeriksaan neurologi klinis dengan Skor CNE diharapkan dapat menjadi alternatif pilihan penunjang diagnostik polineuropati diabetik yang sederhana, praktis dan mudah dilakukan, khususnya pada pasien rawat jalan. Juga di daerah dimana pemeriksaan EMG tidak tersedia atau faktor biaya menjadi kendala diagnosis PND.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Neuropati diabetik

Neuropati diabetik (ND) merupakan kondisi heterogen dengan spektrum kelainan yang luas, dan perkembangannya disebabkan oleh diabetes melitus (DM) itu sendiri atau berbagai faktor terkait yang memperberat penyakitnya. Definisi neuropati perifer diabetik adalah : terdapatnya gejala-gejala (*symptoms*) dan atau tanda-tanda (*signs*) dari disfungsi saraf tepi pada penderita DM, tanpa ada penyebab lainnya (berdasarkan hasil pertemuan *Full Working Party* di London Oktober 1995, dan disetujui Neurodiab 1997). (2,10)

Neuropati merupakan salah satu komplikasi diabetes yang sering dijumpai. Kekurangan ND akan meningkat sesuai dengan lamanya mengidap DM dan hampir 50% akan mengalami polineuropati diabetik setelah 25 tahun. Insiden ND bervariasi luas berkisar antara 5% - 80% tergantung populasi penderita, terutama menyangkut usia, dan lama menderita DM, metode penelitian yang dipergunakan dan kriteria jenis manifestasinya. (4,5). Di Indonesia, penelitian Askandar (1993) terhadap 2300 pasien DM didapatkan komplikasi ND sebesar 51,4%. (11). Diperkirakan pada 10 % kasus DM tipe II sudah didapatkan neuropati saat diagnosis baru ditegakkan. (2,4)

2.2 Patogenesis neuropati diabetik

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronik DM. Komplikasi kronik diabetes dipengaruhi beberapa mekanisme. Pertama, mekanisme perubahan akut metabolisme sel, yang biasanya reversibel kalau gula darah turun kembali. Kedua,

mekanisme karena akumulasi makromolekul yang berumur panjang (*long-lived*) dan menetap meskipun menjadi euglikemi. Mekanisme ini diatur oleh faktor genetik dan faktor independen lain seperti hipertensi. Hiperglikemi terbukti berperan pada terjadinya dan progresivitas komplikasi mikrovaskuler : retina, glomeruli, jaringan saraf. Sesuai hasil studi *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT), hiperglikemia juga dianggap sebagai risiko major. (12)

Patofisiologi mikroangiopati diabetik pada dasarnya meliputi tiga keadaan, yaitu : (1). Penebalan membran basalis pembuluh darah kapiler, (2). Perubahan hemodinamik, (3). Perubahan viskositas darah dan fungsi trombosit. Tiga kejadian yang mendasari patofisiologi mikroangiopati diabetik tersebut berlangsung di semua kapiler-kapiler pembuluh darah. (13). Telah terbukti bahwa efek buruk faktor metabolik dan hemodinamik tersebut bekerja melalui jaringan endotel. Hal ini dapat dipahami mengingat sel-sel endotel melapisi seluruh permukaan pembuluh darah besar dan kecil, sehingga selalu terpajan dengan perubahan buruk metabolik dan hemodinamik. Sel-sel endotel juga merupakan jaringan terdepan yang berhadapan dengan perubahan tekanan, aliran, dan turbulensi darah. (14)

Melalui mekanisme yang rumit, sel endotel memproduksi berbagai zat kimia yang mengatur tegangan dan permeabilitas dinding pembuluh darah. Sel endotel juga memproduksi matriks protein ekstraseluler dan produksinya meningkat pada DM (penebalan membran basal kapiler). Angiogenesis yang sering terjadi pada DM juga dimulai dari sel endotel. Selain itu sel endotel juga berperan pada sistem imun, proses regenerasi serta menjaga homeostasis cairan ekstraseluler. Pada pasien DM semua fungsi endotel tersebut terganggu sehingga terjadi disfungsi endotel. (13)

Meskipun belum jelas bagaimana mekanisme komplikasi diabetes, tetapi secara umum komplikasi diabetes dapat terjadi melalui 3 mekanisme :

1. Toksisitas glukosa (Glucose toxicity).
2. Disfungsi endotel : melalui mekanisme sintesa DAG (diasil gliserol) yang mengaktifkan Protein Kinase C (PKC), peningkatan metabolisme aldose reduktase, dan pembentukan AGE (*Advance Glycosilation End products*).
3. Perubahan biokimiawi : perubahan cepat metabolit intraseluler dan perubahan lambat pada molekul ekstraseluler, keduanya sebagai respons terhadap hiperglikemi. (2,15)

Beberapa teori yang diajukan untuk menjelaskan mekanisme molekuler kerusakan akibat hiperglikemi adalah : (13,15)

1. Jalur poliol-Mioinositol (Jalur Sorbitol).
2. Glikosilasi non-enzimatik.
3. Stres oksidatif – perubahan Redoks Potensial.
4. Aktivasi jalur Diasil gliserol (DAG) – PKC.

Banyak hipotesis telah dikemukakan untuk menjelaskan patogenesis neuropati diabetik (ND), antara lain teori metabolik, mikrovaskuler dan hipoksia, autoimun, dsb. Hiperglikemi persisten merupakan faktor utama teori metabolik. Peranan mekanisme imun didukung dengan ditemukannya antibodi antineuronal dan meningkatnya prevalensi antibodi anti-fosfolipid pada ND. Selain itu, beberapa peneliti menyebutkan insufisiensi mikrovaskuler sebagai salah satu penyebab ND. (4)

1. Hipotesis metabolik.

Teori yang sudah berlaku umum pada patogenesis polineuropati diabetik adalah hiperglikemi persisten. Pengendalian kadar glukosa seawal dan sebaik mungkin

merupakan dasar pengelolaan DM untuk mencegah komplikasi vaskuler, khususnya mikroangiopati. Studi DCCT dan UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) menunjukkan hubungan erat antara kontrol metabolik yang buruk, khususnya kadar gula darah, dengan komplikasi neuropati diabetik. (2,4)

Hiperglikemi persisten dan berkepanjangan menyebabkan beberapa keadaan : (2,13,15)

a. meningkatkan aktifitas *polyol pathway*.

Aktivasi *polyol pathway* mengakibatkan akumulasi sorbitol dan fruktosa di jaringan saraf. Hiperglikemi yang terus menerus menyebabkan reduksi glukosa oleh enzim aldose reduktase (AR) yang akan menghasilkan sorbitol. Sorbitol dirubah oleh enzim sorbitol dehidrogenase menjadi fruktosa. Lebih lanjut akan mengaktifkan *diacylglycerol pathway* membentuk *diacylglycerol* yang mengaktifkan PKC (protein kinase C).

b. Menurunnya kadar mioinositol plasma.

Keadaan ini disebabkan karena pada DM ekskresi mioinositol meningkat, sedangkan sintesa fosfatidil inositol terhambat. Selain itu, kadar gula darah yang tinggi menghambat transport mioinositol ke jaringan saraf. Karena mioinositol merupakan komponen fosfolipid membran yang antara lain berfungsi dalam transmisi impuls saraf, akibatnya akan terjadi gangguan hantaran saraf baik motorik maupun sensorik.

c. Glikosilasi non enzimatik.

Bila kadar glukosa darah meningkat, molekul-molekul glukosa akan melekat pada semua protein tubuh (lensa mata, membran basal glomerulus, mielin dan protein saraf tepi dsb) sesuai tingginya peningkatan kadar glukosa. Glukosa mengikat gugus amino membentuk ikatan kovalen secara non enzimatik. Ikatan dimulai dengan

terbentuknya *Amadori product* yang mengadakan keseimbangan dengan glukosa bebas (selama beberapa jam – hari). Pada akhirnya akan terbentuk produk metabolik yang dinamakan *Advanced Glycosilation End products* (AGE) yang bersifat ireversibel.

d. Berkurangnya Na-K-ATPase pada jaringan saraf.

Penghambatan Na-K-ATPase, mengakibatkan retensi Na^+ , edema, pembengkakan mielin, dan degenerasi sel saraf. Hiperglikemi juga menginduksi peningkatan kadar diasilgliserol yang dapat mengaktivasi perubahan protein kinase C (PKC). Aktivasi PKC akan memodulasi Na-K-ATPase pada sel-sel neuron dan sel schwann. Berubahnya aktivitas PKC dan Na-K-ATPase juga berpengaruh pada ekspresi gen dan sitokines.

2. Hipotesa mikrovaskuler dan hipoksia

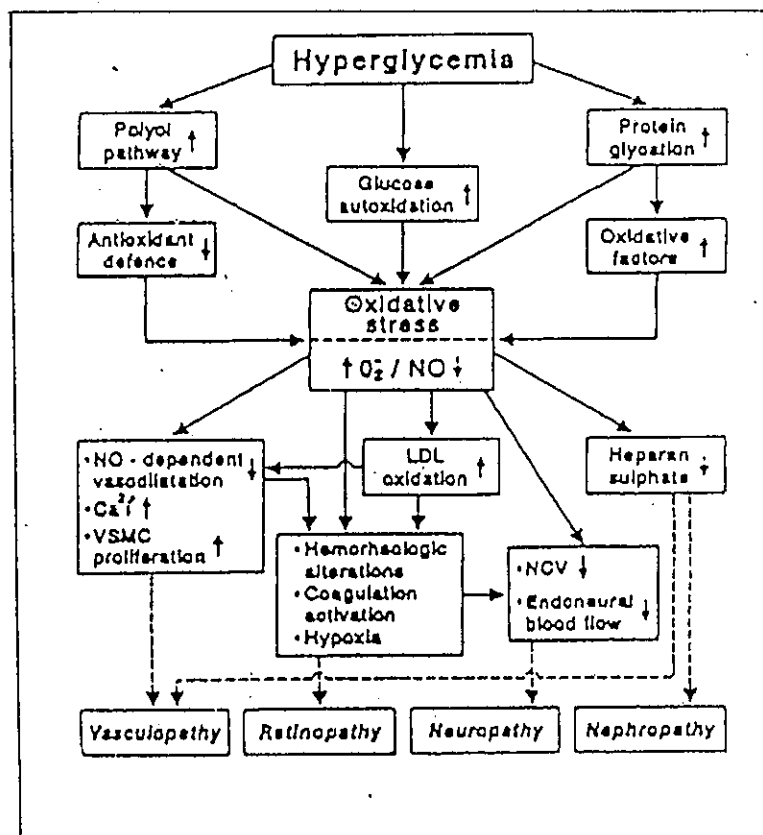
Hipotesa insufisiensi mikrovaskuler diajukan oleh beberapa ahli sebagai salah satu kemungkinan penyebab ND. Hipotesa ini didukung oleh beberapa penelitian yang menunjukkan terjadinya iskemi relatif maupun absolut pada sel saraf penderita DM akibat perubahan fungsi endoneuron atau epineuron pembuluh darah. Hal ini juga didukung bukti penelitian histopatologik yang menunjukkan berbagai tingkat penebalan membran basal vaskuler maupun oklusi pembuluh darah. Pada penderita DM juga terbukti terjadi penurunan *neural blood flow*, peningkatan resistensi vaskuler, penurunan PO_2 , dan perubahan permeabilitas vaskuler.

Aliran darah endoneural saraf perifer lebih rendah 33 %, ini berarti tekanan oksigen endoneural juga lebih rendah. Penyebab potensial penurunan aliran darah penderita DM meliputi : mikroangiopati, hiperviskositas, berkurangnya deformabilitas

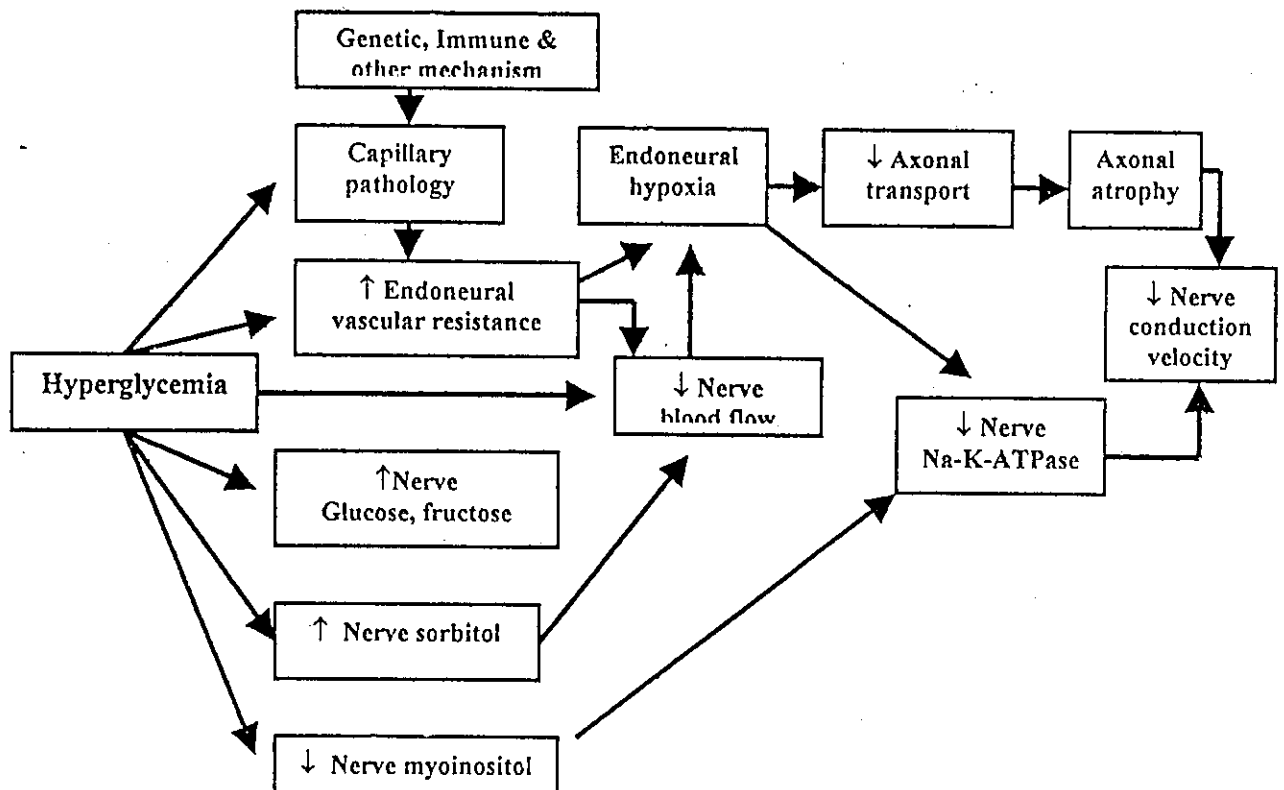
eritrosit, meningkatnya perlekatan eritrosit pada endotel kapiler, dan sumbatan gumpalan trombosit dan fibrin. (2)

3. Hipotesa autoimun

Mekanisme imun mungkin bertanggung jawab pada suatu subpopulasi pasien ND, khususnya pada kasus neuropati proksimal dengan keluhan motorik yang dominan. Hipotesa ini didukung dengan ditemukannya antibodi antineuron pada pasien ND. Autoantibodi ini berefek langsung pada struktur saraf motorik maupun sensorik. Vinik AI dkk juga mendapatkan antibodi anti-fosfolipid pada 88 % kasus ND dibanding 32 % pasien DM tanpa ND. (2,4)



Gambar 1. Bagaimana hiperglikemi menyebabkan komplikasi kronik DM
Dikutip dari Pustaka 13.



Gambar 2. (Dugaan) Patogenesis Neuropati diabetik. Dikutip dari pustaka (4).

2.2 Klasifikasi Neuropati Diabetik

Komplikasi diabetes dapat mengenai beberapa komponen dari sistem saraf perifer. Akibatnya ND bukan merupakan satu penyakit, tapi lebih tepat disebut suatu serial sindrom klinik. Setiap seri dari sindrom tersebut mempunyai gejala dan tanda yang mencerminkan bagian mana dari sistem saraf yang mengalami gangguan. Berbagai klasifikasi diajukan para peneliti. Dejgaard (1998) menyatakan bahwa belum ada keseragaman dalam klasifikasi ND disebabkan oleh masih kurangnya pengetahuan tentang patogenesis, patofisiologi, dan gambaran klinisnya yang kompleks. Menurut Polineuropati diabetik (PND) dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok besar, yaitu : (1). Neuropati klinis dan (2). Neuropati subklinik. (16)

Neuropati klinis ditandai adanya gejala-gejala dan tanda-tanda yang dapat dideteksi secara klinis dan tidak disebabkan oleh penyakit selain DM. Neuropati subklinis menunjukkan adanya tes fungsional serabut saraf yang abnormal, tanpa disertai manifestasi klinis PND.

Berdasarkan manifestasi klinis dan secara neuroanatomis, neuropati somatik dibagi menjadi Polineuropati simetris yang melibatkan beberapa serabut saraf kranial, dan neuropati fokal. Polineuropati simetris dengan tipe campuran (sensorimotor) memiliki prevalensi terbanyak, berkisar 80 %. (5,16)

Tabel 1. Klasifikasi neuropati diabetik

• Neuropati somatik
1. Polineuropati
a. Motorik
b. Sensorik
c. Sensorimotorik (campuran)
2. Neuropati fokal
a. Mononeuropati
b. Multifokal neuropati
• Neuropati Otonom
1. Struktural
2. Fungsional
• Neuropati sentral
1. Klinis
2. Subklinis

Sumber : Dejgaard A (1998)

2.3 Manifestasi klinis polineuropati diabetik

Polineuropati distal simetri merupakan jenis ND yang paling banyak ditemukan. Onsetnya *insidious* meskipun dapat terjadi akut, setelah keadaan stress atau setelah terapi DM dimulai. Defisit sensoris adalah gejala utama, keterlibatan serabut motorik biasanya minimal. Pada umumnya gejala klinis tergantung jenis serabut saraf yang terkena. (2,4)

1. Sistem sensorik.

Lebih sering mengenai segmen distal anggota gerak, dan lebih sering pada tungkai dibandingkan lengan. Akibat disfungsi saraf sensorik dapat menimbulkan simtom positif, simtom negatif atau kombinasi keduanya.

Termasuk kelainan sensorik simtom positif adalah : parestesi atau gringgingan, rasa seperti terbakar, nyeri seperti ditusuk, rasa gatal. Sedangkan keluhan sensorik simtom negatif adalah : mati rasa, rasa tebal (hipestesi), seperti mengenakan kaos kaki, seperti berjalan tanpa menginjak tanah. Simtom positif biasanya cenderung memburuk pada malam hari. (16)

Pada sebagian besar polineuropati, seluruh modalitas sensorik (raba-tekan, nyeri dan suhu, getar dan posisi sendi) terganggu atau menghilang, meskipun kadang-kadang satu atau dua modalitas terganggu dengan proporsi lebih berat dibanding yang lain.

Pada pemeriksaan sensorik pasien PND yang mengenai serabut saraf besar, sering didapatkan gangguan menilai sentuhan ringan dengan pola distribusi “kaus-kaki”, berkurang atau hilangnya sensasi getar pada kaki, sedang sensasi suhu masih baik. Pada kasus berat dapat ditemukan gangguan sensasi posisi sendi atau gangguan propioseptif.

Bila mengenai serabut saraf kecil, tanda yang menonjol adalah gangguan pada sensasi nyeri kulit, dan nyeri dalam, serta sensasi suhu pada kaki. Pada pemeriksaan reflek-reflek tendo hampir selalu didapatkan penurunan atau hilangnya reflek-reflek tersebut, terutama reflek patella dan tendo achilles. (8,16)

2. Sistem motorik

Keluhan pada sistem motorik disampaikan penderita akibat kelemahan otot-otot yang berfungsi sebagai alat gerak aktif pada bagian tubuh tertentu. Kelemahan otot tersebut disebabkan keterlibatan serabut-serabut saraf motorik pada neuropati diabetik.

Distribusi kelemahan atau paralisis otot pada PND bersifat khas. Biasanya otot-otot kaki dan tungkai bawah yang pertama kali terkena dan terlihat lebih berat, sedangkan kelemahan pada otot-otot tangan dan lengan bawah lebih ringan dan lebih akhir terkena. (17)

Pendekatan lebih praktis untuk pemeriksaan motorik pada PND adalah dengan memberikan skor kekuatan otot secara klinis. Kekuatan otot dinilai dengan gradasi 0 sampai 5 : (18)

- 1 : tidak didapatkan adanya kontraksi otot.
- 2 : pergerakan aktif dengan gaya berat terbatas.
- 3 : pergerakan aktif melawan gaya berat.
- 4 : pergerakan aktif dengan melawan gaya berat dan tahanan ringan.
- 5 : pergerakan aktif melawan tahanan kuat dan tahanan ringan.

3. Sistem saraf otonom

Akibat terlibatnya serabut-serabut saraf otonom pada polineuropati diabetik akan menimbulkan berbagai keluhan pada penderita. Semua sistem saraf simpatis maupun parasimpatis dapat terkena, sehingga keluhan yang disampaikan sangat bervariasi. Keluhan yang berkaitan dengan gangguan saraf otonom dapat meliputi sistem kardiovaskuler, gastrointestinal, sudomotor, seksual, pupil dsb. (17)

2.4 Diagnosis Polineuropati Diabetik

Sampai saat ini masih terus dikembangkan dan diteliti cara terbaik untuk deteksi dan diagnosis PND, khususnya untuk kepentingan klinis-praktis dalam praktek sehari-hari. Pada tahun 1985 Dyck dkk. Di klinik Mayo, Minnesota, pertama kali memperkenalkan cara diagnosis secara komprehensif dengan memakai kriteria diagnosis. Pada tahun 1988 *The American Diabetes Association* mengeluarkan konsensus yang dikenal dengan *The San Antonio Consensus Statement*, yang menyatakan bahwa untuk menilai klasifikasi PND secara menyeluruh dianjurkan dalam memeriksa pasien memakai minimal salah satu cara diagnostik berikut : (1). Gejala klinis, (2). Pemeriksaan klinis, (3). Evaluasi elektrodagnostik, (4). Tes kuantitatif sensoris, (5). Tes fungsi otonom.

(2, 19)

Diagnosis neuropati diabetik ditegakkan bila pada penderita DM didapatkan gejala-gejala atau tanda-tanda neuropati, ditambah pemeriksaan obyektif yang menunjukkan gangguan saraf perifer, dan tidak ada penyebab lain. (2,4). Rosenberg dkk (2001) melakukan Investigasi diagnostik pada pasien-pasien polineuropati kronik. Dilakukan evaluasi pemeriksaan secara bertahap untuk menegakkan diagnosis. Disimpulkan bahwa pada penderita dengan gejala dan tanda polineuropati dan diketahui terdapat DM, gagal ginjal, alkoholisme, HIV, dan menggunakan obat-obatan yang diketahui bersifat neurotoksik, evaluasi diagnostik lebih lanjut tidak memiliki kontribusi berarti. (6)

Kriteria *The San Antonio* telah digunakan dalam penelitian *Rochester Diabetic Cohort*, serta dengan beberapa modifikasi oleh *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) dan *Pittsburg Epidemiology of Diabetes study*. Lebih lanjut telah dikembangkan

instrumen skrining sederhana untuk PND, khususnya yang mudah dilakukan pada pasien rawat jalan, dan dikenal dengan *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI). (20)

Sesuai dengan laporan terdahulu, abnormalitas tanda klinis maupun pemeriksaan obyektif pada umumnya didahului dengan gejala-gejala neuropati pada penderita diabetes. Sehingga pemeriksaan kuantitatif fungsi saraf berperan penting untuk evaluasi prevalensi, riwayat alamiah, deteksi, dan gradasi neuropati diabetik. Selain itu, untuk keperluan skrining diagnosis telah dilakukan berbagai penelitian tes sensorik kuantitatif mempergunakan monofilamen dengan berbagai variasi ukuran, uji sensasi dengan garputala, dan tes *pin prick*. (2,9)

Akhir-akhir ini, telah dikembangkan berbagai variasi pemeriksaan neurologi klinis dengan sistem skor untuk polineuropati diabetik. Pemeriksaan yang sering dipergunakan dan dapat diterima adalah *Neuropathy Disability Score* (NDS), *Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs* (NIS-LL), *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS), beberapa modifikasi NDS, dan *Clinical Examination Score of Valk* (CE-V). (5,20)

NDS di rancang untuk neuropati secara umum. Meskipun skor ini mempunyai dasar-dasar yang baik dan lengkap, namun dalam pemakaian klinis praktis sulit diaplikasikan. Pada akhirnya dirancang beberapa modifikasi NDS, dengan tujuan mendapatkan pemeriksaan neurologi klinis yang valid, mudah dilakukan, namun akurat untuk polineuropati diabetik. Salah satunya adalah *Clinical Neurological Examination* (CNE) atau dikenal dengan *Clinical Examination Score of Valk* (CE-V). (1,5)

1. Clinical Neurological Examination (CNE)

Akhir-akhir ini Pemeriksaan CNE dipergunakan untuk deteksi maupun diagnosis PND dalam praktek klinis sehari-hari. CNE merupakan salah satu modifikasi dari

pemeriksaan NDS, oleh karena NDS dianggap lebih rumit dan sulit diaplikasikan dalam pemakaian klinis praktis. CNE meliputi kajian fungsi sensoris, kekuatan otot kaki, dan refleks pergelangan kaki, serta pada masing-masing pemeriksaan diberikan skor tertentu.

Tabel 2. Skor *Clinical Neurological Examination* (CNE)

1. Sensoris			
Kanan	normal	menurun	Negatif
Pin prick dorsum pedis	0	1	2
Sentuhan ringan (kapas)	0	1	2
Posisi ibu jari kaki	0	1	2
Vibrasi (ibu jari kaki)	0	1	2
Vibrasi (maleolus med.)	0	1	2
Kiri			
Pin prick dorsum pedis	0	1	2
Sentuhan ringan (kapas)	0	1	2
Posisi ibu jari kaki	0	1	2
Vibrasi (ibu jari kaki)	0	1	2
Vibrasi (maleolus)	0	1	2
2. Motorik			
Kanan	Normal	Menurun	Negatif
Hallucis longus	0	1	2
Gastrocnemius	0	1	2
Kiri	Normal	Menurun	Negatif
Hallucis longus	0	1	2
Gastrocnemius	0	1	2
3. Refleks			
Kanan	Normal	Menurun	Negatif
Tendo Achilles	0	1	2
Kiri	Normal	Menurun	Negatif
Tendo Achilles	0	1	2
4. Sentuhan ringan (kapas) berkaitan lokasi anatomi			
0 : kelainan (-), 1 : jari kaki, 2 : pertengahan jari-pergelanagn kaki			
3 : pergelangan kaki, 4 : pertengahan betis, 5 : lutut.			
Skor Total : / 37 poin.			

Sumber : Valk GD et al (1998)

Keterangan Skor CNE

1. Semua pemeriksaan dilakukan pada kedua tungkai kanan dan kiri.
2. Pemeriksaan fungsi sensoris dilakukan dengan kedua mata pasien tertutup.
3. Bila pasien menyatakan dapat merasakan pemeriksaan sensoris yang dilakukan, dibandingkan dengan lokasi pemeriksaan lebih proksimal untuk menilai apakah sensibilitas normal atau berkurang. Untuk sensasi posisi ibu jari kaki, dibandingkan dengan ibu jari tangan.
4. Skor untuk pemeriksaan vibrasi garputala, tes *pin prick*, sentuhan ringan dengan kapas, dan sensasi posisi ibu jari kaki, masing-masing adalah : 0 : normal, 1 : menurun dibandingkan bagian proksimal, 2 : negatif (tidak merasa).
5. Skor untuk sentuhan ringan dengan kapas yang dilakukan berdasarkan lokasi anatomi kaki adalah : 0 : tidak ada abnormalitas, 1 : jari-jari kaki , 2 : mid-foot (pertengahan antara jari kaki-pergelangan kaki), 3 : pergelangan kaki, 4 : pertengahan betis, 5 : lutut. Penilaian untuk pemeriksaan ini skor maksimal adalah 5. Bila kedua tungkai mempunyai nilai sama, hanya diambil salah satu nilai dari kedua tungkai. Bila ada perbedaan nilai antara tungkai kanan dan kiri, diambil nilai yang tertinggi untuk perhitungan skor akhir.
6. Skor untuk kekuatan otot ektensor *hallucis longus* dan *gastrocnemius* adalah : 0 : normal, 1 : menurun, 2 : negatif.
7. Skor refleks tendo *achilles* adalah : 0 : normal, 1 : menurun, 2 : negatif , dibandingkan refleks lain.
8. Nilai skor total untuk pemeriksaan CNE secara keseluruhan bervariasi antara 0 sampai 37 poin.

2. Pemeriksaan monofilamen

Berbagai jenis dan ukuran monofilamen telah beredar di pasaran. Salah satu alat yang sering dipakai adalah *Semmes-Weinstein monofilament*, dengan variasi ukuran 1g, 10 g, dan 75 g. Menurut Levin ME dkk (1991), ukuran standart monofilamen yang biasa dipakai adalah 10 g dengan ketebalan 5,07. Tes ini memeriksa fungsi reseptor Merkel dan Meissner dan hubungannya dengan serabut saraf diameter besar. (3,9,10)

Lebih dari 2 dekade yang lalu, monofilamen 10 g telah dipublikasikan secara luas sebagai salah satu alat deteksi neuropati diabetik. Alat ini dipublikasikan sebagai sarana yang murah, praktis, dan mudah digunakan untuk deteksi hilangnya sensasi protektif. Alat ini terdiri dari sebuah gagang plastik yang dihubungkan dengan sebuah nilon monofilamen, sehingga akan mendeteksi kelainan sensoris yang mengenai serabut saraf besar. (21)

Penelitian Booth dan Young menunjukkan tidak semua monofilamen yang diproduksi pabrik memiliki kualitas yang sama baiknya. Lebih lanjut penelitian tersebut juga merekomendasikan, sebuah monofilamen 10 g sebaiknya digunakan maksimal 10 pasien / hari dan visko-elastisnya dapat pulih kembali setelah diistirahatkan 24 jam. (21,22)

Berbagai faktor ekstrinsik dan intrinsik berpengaruh pada reliabilitas monofilamen. Faktor-faktor ekstrinsik meliputi prosedur pemeriksaan (frekuensi dan lokasi pemeriksaan, dan belum ada standart baku), dan subyektifitas (tingkat kepercayaan) respons pasien terhadap pemeriksaan monofilamen. Sedangkan faktor-faktor intrinsik meliputi perbedaan radius dan panjang filamen, serta elastisitas bahan monofilamen. (22)

Beberapa penelitian memakai cara dan interpretasi yang berbeda-beda dalam penggunaan monofilamen. Teknis pemeriksaan monofilamen pada penelitian ini adalah sebagai berikut : (1)

1. Dipergunakan monofilamen ukuran 10 g (5,07)
2. Sebelum dilakukan pemeriksaan pada kaki penderita, monofilamen di uji cobakan pada sternum atau tangan dengan tujuan penderita dapat mengenal sensasi rasa dari sentuhan monofilamen.
3. Pemeriksaan dilakukan pada kedua tungkai (kanan-kiri) dengan kedua mata penderita tertutup.
4. Dipilih 3 lokasi pemeriksaan, yaitu :
 - Permukaan plantar ibu jari kaki
 - Sisi medial *foot* (antara jari kaki dan pergelangan kaki)
 - Permukaan dorsal pada basis tulang metatarsal ke III.
5. Monofilamen diletakkan tegak lurus pada kulit yang diperiksa, penekanan dilakukan selama 2 detik, kemudian segera ditarik. Pada masing-masing lokasi dilakukan 3 kali pemeriksaan.
6. Penilaian hasil pemeriksaan :
 - Positif : dapat merasakan tekanan monofilamen dan dapat menunjukkan lokasi dengan tepat setelah monofilamen diangkat, pada 2-3 kali pemeriksaan. Bila sentuhan monofilamen dapat dirasakan dan dapat menunjuk lokasi dengan benar, dilanjutkan dengan membandingkan dengan anggota gerak bagian atas untuk menentukan apakah sensasi rasa menurun atau normal.

- Negatif : Tidak dapat merasakan tekanan atau tidak dapat menunjukkan lokasi dengan tepat, pada 2 dari 3 kali pemeriksaan.
7. Hasil positif dan normal skor = 2. Hasil positif dan menurun skor = 1. Hasil negatif skor = 0. Sehingga skor total untuk 3 lokasi pemeriksaan pada kedua tungkai bervariasi antara 0 - 12.

3. Tes vibrasi dengan Garputala

Tes vibrasi dengan garputala dapat dipakai sebagai alternatif bila alat Biotesiometer untuk menilai *Vibration Perception Threshold* (VPT) tidak tersedia. Garputala yang lazim dipakai memiliki frekuensi 128 Hz. Lokasi pemeriksaan pada tunika Glabrosa (kulit yang tidak berambut) dari ibu jari kaki atau lokasi lain. (10)

Cara pemeriksaan :

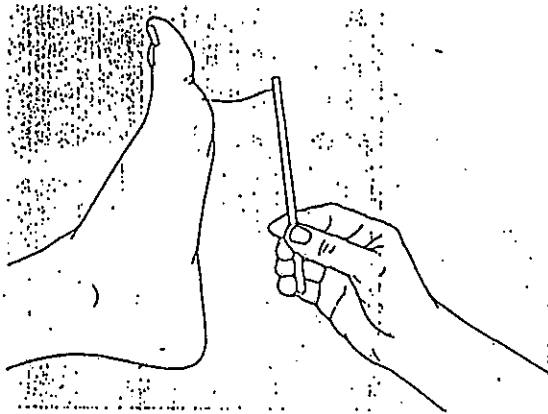
Garputala digetarkan lalu ditempelkan pada masing-masing ibu jari kaki secara bergantian atau pada area lain, seperti maleolus. Pada setiap tes yang dikerjakan, pemeriksa dapat membandingkan rasa getar pada lokasi pemeriksaan dengan area lain dengan cara yang sama. Pada penderita tanpa PND, getaran garputala dapat dirasakan tidak kurang dari 15 detik (biasanya 20 – 25 detik). Pada PND getaran garputala dirasakan kurang dari 15 detik atau tidak merasakan sama sekali. (23,24)

Pada penelitian ini, tes vibrasi garputala dilakukan pada kedua sisi tungkai dan dipilih dua lokasi pemeriksaan, yaitu bagian plantar ibu jari kaki dan maleolus medialis.

Penilaian :

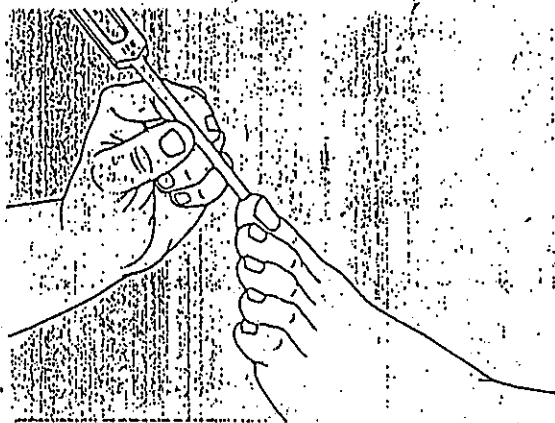
- 0 : normal. Dapat merasakan sensasi getar.

- 1 : menurun. Dapat merasakan sensasi getar, lebih lemah dibandingkan bagian proksimal.
- 2 : tidak merasakan sensasi getar.



Gambar 3. Ilustrasi cara pemeriksaan Monofilamen

Sumber : Levin ME dkk (1991).



Gambar 4. Ilustrasi cara pemeriksaan rasa getar dengan Garputala.

Sumber : Levin ME dkk (1991)

4. Pemeriksaan elektromiografi (EMG)

Elektromiografi (EMG) adalah pemeriksaan elektrodiagnosis untuk memeriksa saraf perifer dan otot. Prinsip kerjanya adalah merekam gelombang potensial yang ditimbulkan baik oleh saraf maupun otot. Melalui prosedur-prosedur stimulasi listrik dan teknik perekaman dapat dipelajari transmisi dan eksitabilitas saraf. (7,8)

Gelombang potensial dapat ditimbulkan dalam otot dengan memberikan stimulus pada saraf motorik yang mengelolanya. Untuk mengukur kecepatan hantar saraf (KHS) motorik yaitu dengan merangsang saraf motorik pada dua tempat di sebelah proksimal dan distal. Latensi adalah waktu yang dibutuhkan dalam menghantarkan impuls dari tempat perangsangan sampai ke akson terminal dan transmisi dari akson terminal ke motor end plate, sehingga timbul potensial aksi. Saraf yang mengalami kerusakan, latensi distalnya akan memanjang, KHS-nya berkurang dan dapat disertai amplitudo yang mengecil. Kerusakan pada akson yang berat, berakibat aksi potensial tidak dapat ditimbulkan. (2,8)

Evaluasi saraf sensorik dilakukan dengan memberikan stimulus pada saraf sensoris. Aksi potensial saraf sensoris dapat direkam dengan elektrode permukaan yang dililitkan pada jari. Pengukuran KHS sensoris dengan menghitung jarak dari stimulus tunggal sampai elektrode perekam dibagi dengan latensi. (7,8)

Gambaran EMG pada Polineuropati diabetik

Pemeriksaan EMG untuk mendeteksi kelainan saraf perifer pada penderita diabetes meliputi pemeriksaan pada saraf sensorik, motorik dan otonom. Tidak ada hasil pemeriksaan EMG yang spesifik untuk ND, namun pemeriksaan KHS mempunyai nilai

sensitifitas yang tinggi, tetapi spesifisitasnya rendah. Penurunan amplitudo saraf sensoris (terutama pada saraf suralis) memberi hasil dengan sensitifitas dan spesifitas yang tinggi dalam mendeteksi polineuropati sensorimotor. (23,24)

Kelainan saraf tepi akibat DM dapat berupa demielinisasi segmental atau degenerasi aksonal yang menyebabkan polineuropati diabetik, maupun infark saraf yang menyebabkan mononeuropati. Pada keadaan demielinisasi, gambaran EMG berupa pemanjangan latensi dan perlambatan KHS. Sedangkan degenerasi akson dapat dideteksi dengan berkurang atau hilangnya amplitudo.(4,23). Pada polineuropati diabetik ringan atau pada bentuk laten, penentuan periode refrakter saraf perifer terutama serabut sensorik saraf suralis dan medianus, pemeriksaan elektrodiagnosis dapat memberi informasi penting adanya polineuropati.(25,26). Abnormalitas pemeriksaan EMG secara tidak langsung akan menunjukkan distribusi lesi saraf perifer, jenis lesi dan beratnya lesi. Terdapat hubungan bermakna antara kelainan histopatologi yang ditemukan dengan gangguan fungsional saraf tersebut. (4,24)

Peranan EMG pada polineuropati diabetik adalah sebagai berikut : (7,8)

1. Konfirmasi diagnostik. Abnormalitas hasil EMG sudah dapat dijumpai sebelum timbul gejala klinis.
2. Mengetahui distribusi lesi saraf tepi (letak dan luas lesi).
3. Mengetahui derajat beratnya neuropati. Hasil EMG sebanding dengan kelainan histopatologi yang terjadi pada saraf.
4. Mengevaluasi hasil pengobatan.

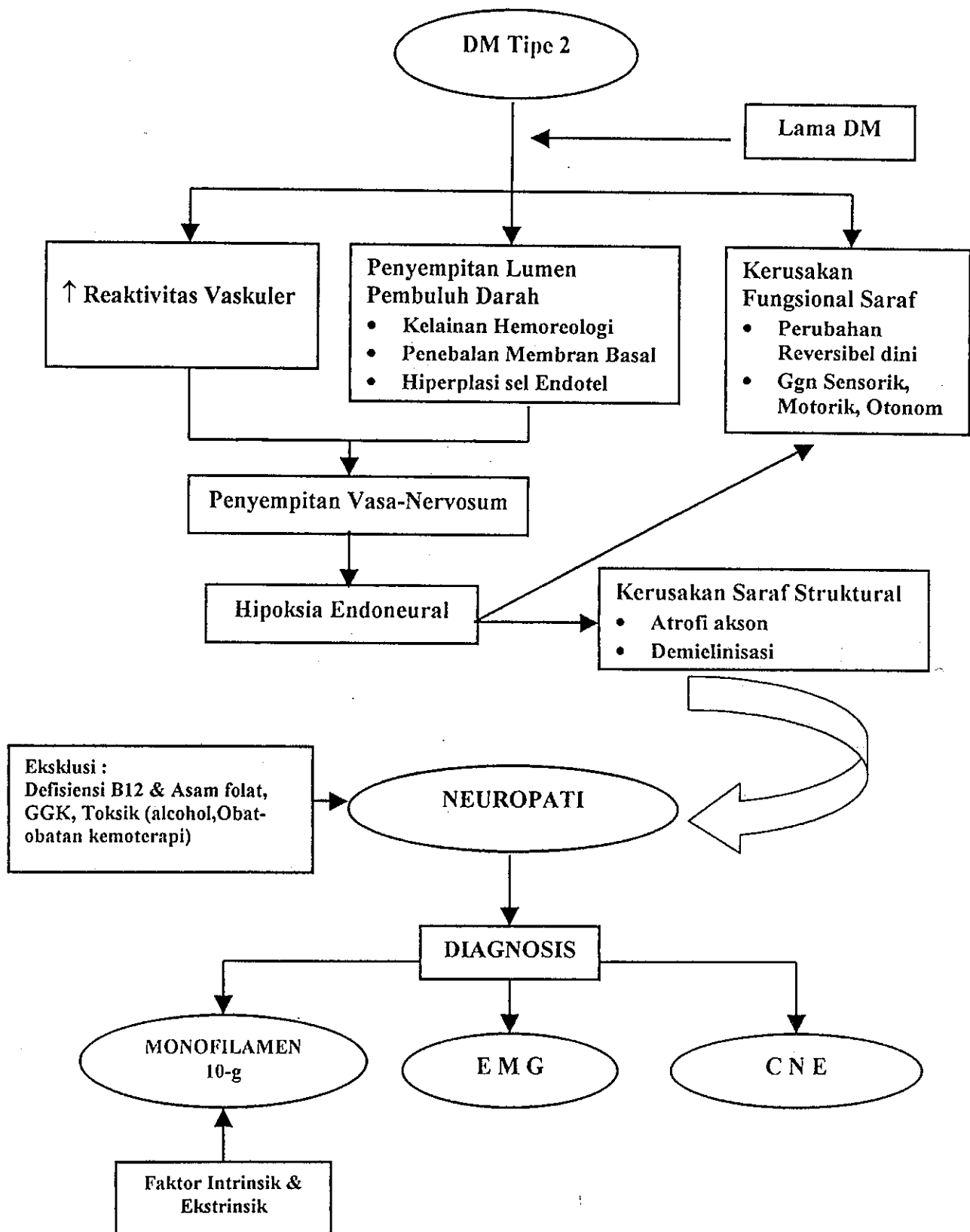
Widiastuti (1994) mengelompokkan derajat beratnya neuropati diabetik berdasarkan hasil EMG sebagai berikut : (7)

- Derajat 1 : saraf suralis abnormal (sensoris tungkai)
- Derajat 2 : saraf suralis dan saraf peronius abnormal (sensorik dan motorik tungkai)
- Derajat 3 : saraf suralis abnormal dan atau tanpa saraf peronius abnormal, saraf medianus dan ulnaris sensoris abnormal.
- Derajat 4 : saraf suralis, peronius, medianus, dan ulnaris (sensoris dan motoris lengan dan tungkai) abnormal.
- Derajat 5 : sama dengan derajat 4, tetapi aksi potensial sama sekali tidak muncul, hanya muncul pada perangsangan saraf medianus.

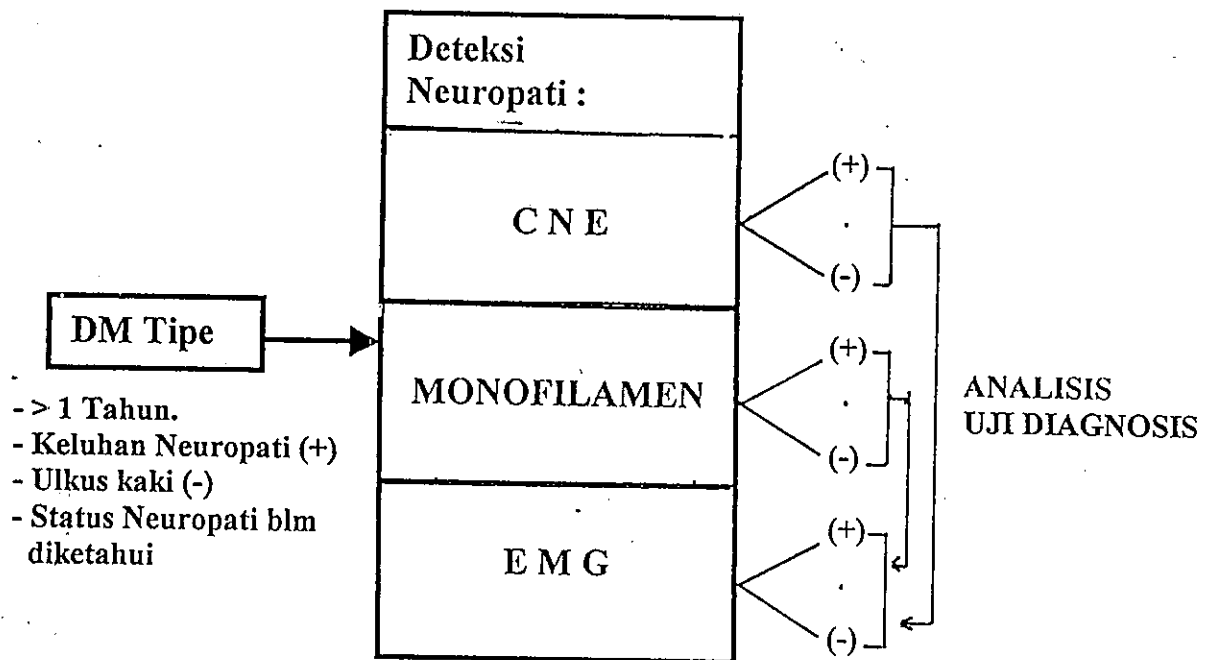
TABEL 3. Daftar harga Normal Kecepatan Hantaran Saraf (KHS)

1.	N. Medianus	MCV : 56. SD : 5.01. DL : 3.5. SD : 0.30. AMP : 9. SD : 3.5. 2 – 20 mV	SCV : 50.65. SD : 4.48. ONST : 2.95. SD : 0.21. PEAK : 3.52. SD : 0.26. AMP : 26.1. SD : 14.5 10 – 60 μ V.
2.	N. Ulnaris	MCV : 58. SD : 4.98. DL : 2.84. SD : 0.34. AMP : 7.2. SD : 2.6. 2 – 20 mV.	SCV : 46.10. SD : 4.02. ONST : 2.66. SD : 0.26. PEAK : 3.2. SD : 0.28. AMP : 25.5. SD : 15.1. 10 – 60 μ V.
3.	N. Peroneus.	MCV : 49.2. SD : 4.76. DL : 4.01. SD : 0.53. AMP : 5.4. SD : 2.8.	
4.	N. Tibialis posterior.	MCV : 48.7. SD : 3.50. DL : 5.86. SD : 0.86. AMP : 5.32. SD : 0.82.	
5.	N. Suralis.	SCV : 47.1. SD : 6.08. ONST : 2.48. SD : 0.21. PEAK : 3.08. SD : 2.50. AMP : 12.9. SD : 5.2. 5 – 20 mV.	

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 DESAIN PENELITIAN

Desain penelitian adalah potong lintang (*cross sectional*) untuk mengukur nilai diagnostik (*diagnostic value / diagnostic performance*) dari pemeriksaan monofilamen 10 g dan *Skor Clinical Neurological Examination* (CNE) pada Polineuropati diabetik.

3.2 TEMPAT DAN WAKTU

Penelitian dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi-Semarang. Waktu penelitian dimulai bulan Desember 2002 sampai April 2003

3.3 BAKU EMAS (*GOLD STANDART*)

Baku emas pada penelitian ini adalah pemeriksaan Elektromiografi (EMG). Pemeriksaan dinyatakan positif apabila pada penderita Diabetes Melitus didapatkan gangguan pada saraf perifer sesuai gradasi neuropati, yang meliputi saraf suralis, peroneus, medianus, dan ulnaris.

3.4 POPULASI PENELITIAN

1. Populasi penelitian adalah semua penderita yang memenuhi kriteria DM tipe 2 dan berobat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi-Semarang. Belum pernah dilakukan diagnosis neuropati dengan pemeriksaan monofilamen, CNE dan EMG.
2. Responden penelitian : populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi.

3.5 JUMLAH SAMPEL

Besar sampel dihitung berdasarkan sampel tunggal untuk estimasi proporsi suatu populasi dengan menggunakan ketepatan absolut.

Rumus yang digunakan : (27, 28)

$$N = \frac{(Z_{\alpha})^2 \times p \times q}{d^2}$$

Keterangan :

Z_{α} : Kemaknaan dipakai 95 %, maka $Z_{\alpha}^2 = (1,96)^2$

P : Prevalensi proporsi berdasarkan studi kepustakaan kejadian neuropati diabetik penderita DM tipe 2 = 40 % = 0,4.

q : $1 - p = 1 - 0,4 = 0,6$

d : kekuatan penelitian (90 % = 0,1).

$$\text{Jumlah sampel} = \frac{(1,96)^2 \times 0,4 \times 0,6}{(0,1)^2} = 92$$

3.6 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

1. Kriteria inklusi :

- a. Penderita DM, menjalani rawat jalan di poliklinik endokrinologi RSDK, Semarang.
- b. Lama menderita DM lebih dari satu tahun.
- c. Terdapat keluhan neuropati pada tungkai, meliputi rasa kesemutan, nyeri, rasa terbakar atau dingin.
- d. Tidak ada ulkus kaki diabetik atau riwayat ulkus kaki diabetik.
- e. Bersedia ikut dalam penelitian.

1. Kriteria Eksklusi

- a. Riwayat stroke
- b. Gagal ginjal kronis.
- c. Defisiensi B12 dan asam folat
- d. Alkoholik
- e. Mendapat obat-obatan kemoterapi.
- f. Tidak kooperatif atau tidak dapat mengikuti prosedur / instruksi pemeriksaan.

3.7 DEFINISI OPERASIONAL.

1. Kriteria DM berdasarkan konsensus Perkeni 1998, dengan kadar gula darah vena sebagai berikut : (27)
 - Puasa : > 126 mg/dl atau
 - 2 jam post prandial : > 200 mg/dl
2. Lama DM dihitung berdasarkan saat pertama kali ditegakkan diagnosis dari anamnesis atau catatan medik penderita.
3. Indeks Masa tubuh (IMT) ditentukan dengan pemeriksaan tinggi badan dan berat badan. Berdasarkan klasifikasi WHO dikategorikan sbb :

4. Kadar Ureum dan kreatinin darah dinilai berdasarkan 1 kali pemeriksaan dengan kriteria GKG: Ureum > 60 mg/dl dan kreatinin > 2 mg/dl.
5. Polineuropati diabetik dengan pemeriksaan EMG berdasarkan kriteria dari bagian neurologi RSUP Dr. Kariadi-Semarang (Widiastuti 1994), dikelompokkan menjadi :
Normal : Tak ada kelainan pada saraf suralis maupun peroneus.
- Neuropati : Saraf suralis abnormal (saraf sensoris tungkai), saraf suralis dan peroneus abnormal (saraf sensoris dan motoris tungkai), saraf suralis dan atau saraf peroneus abnormal, saraf medianus dan saraf ulnaris sensoris abnormal, saraf suralis, peroneus, medianus, dan ulnaris abnormal (saraf sensoris dan motoris lengan dan tungkai).
6. Pemeriksaan monofilamen dilakukan di tiga lokasi yaitu: plantar ibu jari kaki, sisi medial *foot* dan pangkal tulang metatarsal 3. Pada masing-masing lokasi dilakukan 3 kali pemeriksaan. Kemungkinan menderita PND dengan pemeriksaan monofilamen 10 g ditentukan berdasarkan skor dengan variasi skor 0 – 12
7. Kemungkinan menderita PND berdasarkan skor CNE digunakan variasi skor 0 – 37.

3.8 BAHAN DAN ALAT

1. Pemeriksaan monofilamen menggunakan SWME 10 g
2. Skor CNE menggunakan alat-alat sbb :
 - Sensasi getar dengan Garputala frekuensi 256 Hz
 - Tes *pin prick* dengan jarum pentul disposibel
 - Kapas dipilin untuk pemeriksaan sensasi sentuhan ringan.
 - Pemeriksaan refleks tendo achilles dengan palu refleks.

- Tes *pin prick* dengan jarum pentul disposibel
 - Kapas dipilin untuk pemeriksaan sensasi sentuhan ringan.
 - Pemeriksaan refleks tendo achilles dengan palu refleks.
3. Pemeriksaan kadar gula darah menggunakan metode enzimatis ortoluidin.
 4. Pemeriksaan EMG menggunakan alat merek DANTEC, Keypoint portable 2 CHN, *Medtronic functional diagnostic* EMG, buatan Denmark. Pemeriksaan dilakukan oleh dokter spesialis Rehabilitasi Medik dan telah menjalani pendidikan khusus untuk pemeriksaan EMG, dilakukan di Bagian Rehabilitasi Medik RS dr. Kariadi-Semarang. Interpretasi hasil dikonfirmasi Neurolog yang memiliki spesifikasi pemeriksaan elektrofisiologis

3.9 PENGUMPULAN DATA

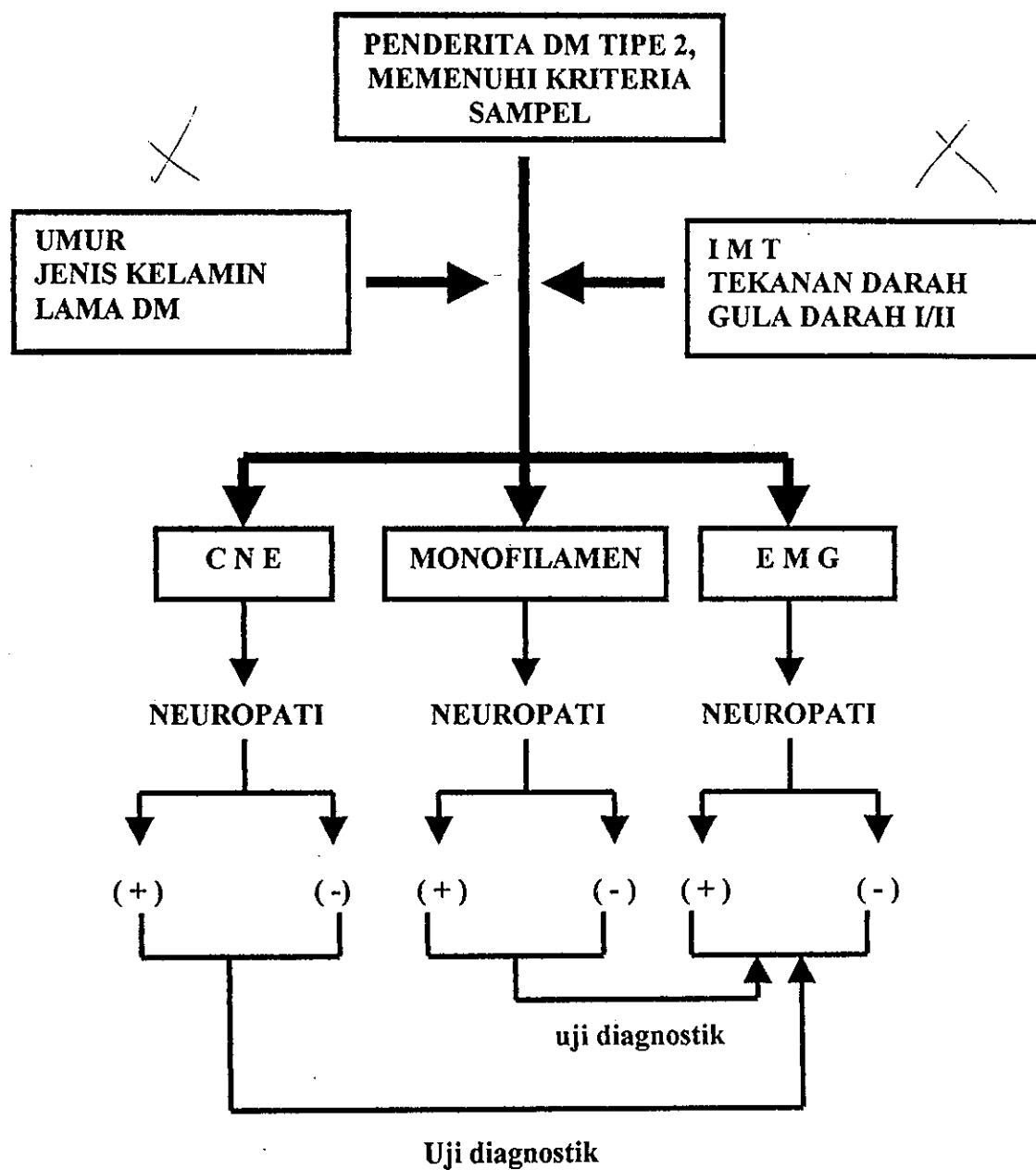
- Penderita DM tipe 2 yang berobat jalan di poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi dan memenuhi kriteria inklusi, dipilih sebagai calon sampel penelitian.
- Sebelum penelitian dimulai dijelaskan kepada responden mengenai prosedur, tujuan dan manfaat penelitian.
- Responden yang setuju dilakukan penelitian diminta bukti persetujuan secara tertulis dengan membubuhkan tanda tangan atau cap jempol.
- Responden penelitian dicatat nama, umur, jenis kelamin, alamat, lama menderita DM, berat badan, tinggi badan.
- Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan gula darah puasa, 2 jam PP, kolesterol, trigliserida, ureum, kreatinin.

- Selanjutnya dilakukan pemeriksaan dengan monofilamen 10 g dilanjutkan dengan pemeriksaan sesuai Skor CNE dan pemeriksaan EMG.
- Hasil pemeriksaan dicatat pada formulir penelitian untuk kemudian dilakukan analisa.

3.10 ANALISA STATISTIK

Data yang terkumpul ditabulasi untuk dilakukan analisa. Nilai rerata dan standar deviasi dari semua pemeriksaan dihitung untuk kemudian dibandingkan. Untuk menentukan *cut-off point* diagnostik terbaik berdasarkan skor pemeriksaan monofilamen dan CNE digunakan metode kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). Sensitifitas dan spesifisitas dihitung dalam *cut-off range* untuk monofilamen antara 0 – 12 , sedangkan untuk CNE antara 0 – 37.

ALUR PENELITIAN



BAB IV

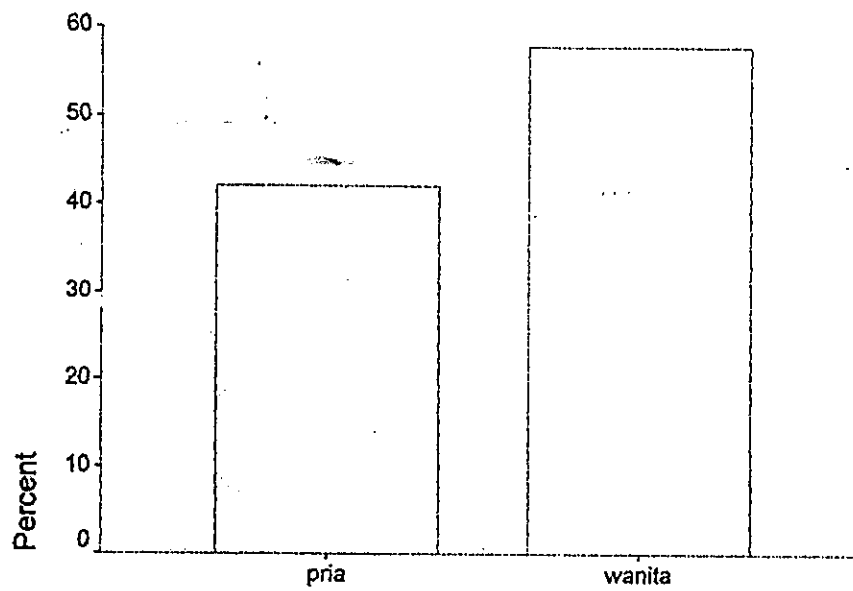
HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini telah terkumpul 76 sampel penelitian. Pada semua sampel dilakukan pemeriksaan klinis neuropati dengan monofilamen 10 g dan skor CNE, kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan EMG. Pemeriksaan klinis neuropati dengan monofilamen 10 g dan CNE dilakukan oleh peneliti, sedangkan pemeriksaan EMG dilakukan di bagian Rehabilitasi Medik RSUP dr. Kariadi. Hasil pemeriksaan EMG dikonsultasikan kepada seorang Neurolog untuk konfirmasi hasil pemeriksaan, sehingga diharapkan hasil pemeriksaan EMG lebih akurat.

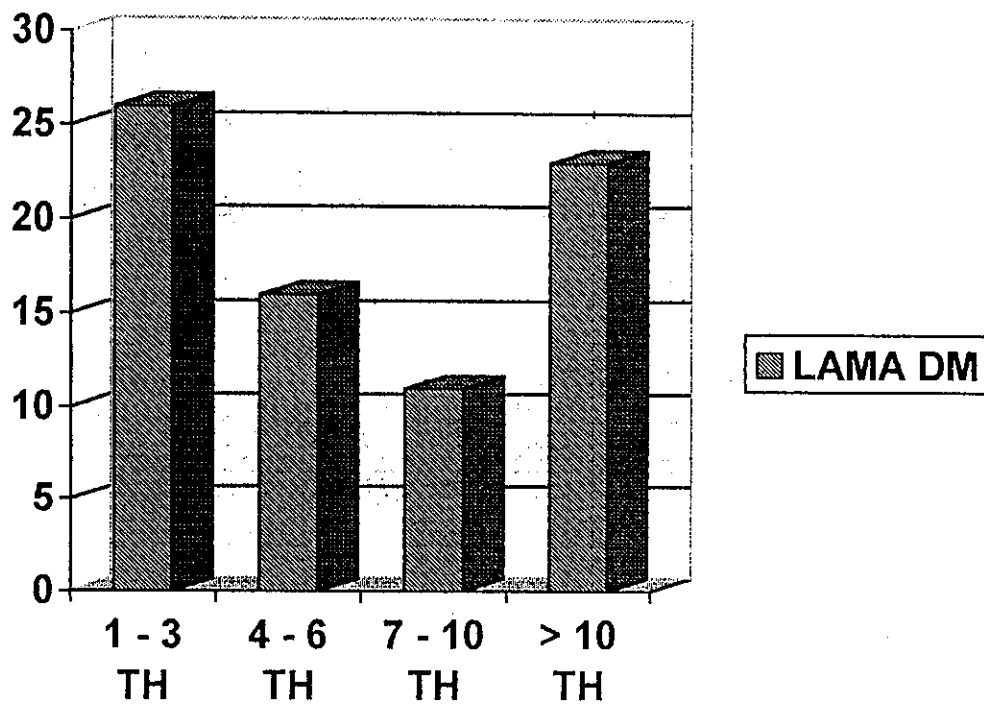
Populasi sampel terdiri dari 32 pria dan 44 wanita. Distribusi sampel berdasarkan golongan usia terbanyak adalah 50 – 59 tahun. Rerata lama DM 6,9 tahun, dengan distribusi terbanyak berkisar antara 1 – 6 tahun. Nilai rerata BMI pada sampel penelitian 23,7 kg/m². Nilai rerata Tekanan darah Sistolik 146 mmHg dan tekanan Diastolik 87 mmHg. Sedangkan nilai rerata gula darah puasa 162,3 mg/dl dan rerata gula darah 2 jam sesudah makan adalah 231,1 mg/dl.

Tabel. 1. Distribusi umur dan jenis kelamin sampel penelitian.

Umur	Laki-laki	Wanita	Jumlah
30 – 39	1	1	2
40 – 49	9	15	24
50 – 59	12	17	29
60 – 69	10	11	21
Jumlah	32	44	76



Gambar 1. Distribusi jenis kelamin



Gambar 2. Distribusi lama DM

Tabel 2. Karakteristik Demografik, Fisik dan Laboratorium

	N	Range	Minimum	Maksimum	Mean	Std.Dev
Umur	76	27	38	65	53,5	7,4
TB	76	36	143	179	159,3	6,2
BB	76	46	43	89	60,0	7,8
BMI	76	14,0	16,7	30,7	23,7	2,8
T. Sistolik	76	90	120	210	145,5	20,3
T. Diastolik	76	40	70	110	86,9	9,3
GD I	76	263	87	350	162,3	60,1
GD II	76	306	101	407	231,1	74,8
Lama DM	76	22	2	23	6,9	5,3

Tabel 3. Perbandingan hasil pemeriksaan klinis Neuropati dan EMG

KLINIS \ EMG			Jumlah
	Positif	Negatif	
Monofilamen	Positif 44	5	49
	Negatif 18	9	27
	Jumlah 62	14	76
C N E	Positif 54	4	58
	Negatif 8	10	18
	Jumlah 62	14	76

Dari tabel 3. terlihat bahwa dari 76 sampel penelitian yang dilakukan pemeriksaan EMG, didapatkan 81,6 % kasus (62 dari 76) didiagnosis polineuropati diabetik dan sisanya 18,4 % kasus (14 dari 76) belum didapatkan polineuropati diabetik.

Pada pemeriksaan Monofilamen 10 g (dengan titik potong 0) didapatkan hasil 64,5 % kasus (49 dari 76) didiagnosis polineuropati. Polineuropati didiagnosis pada 76,3 % kasus (58 dari 76) dengan pemeriksaan CNE. Delapan belas pasien tidak didiagnosis polineuropati dengan pemeriksaan monofilamen, sedangkan hasil pemeriksaan EMG mendukung polineuropati. Pada sembilan pasien, baik dengan pemeriksaan EMG maupun pemeriksaan monofilamen keduanya tidak mendiagnosis polineuropati.

Diagnosis polineuropati dengan pemeriksaan CNE (titik potong 4) didapatkan pada 76,3 % pasien (58 dari 76). Sedangkan pada 8 pasien tidak didiagnosis polineuropati meskipun EMG mendukung diagnosis polineuropati. Pada 10 pasien baik pemeriksaan EMG maupun CNE tidak mendiagnosis polineuropati.

KURVA ROC, SENSITIFITAS DAN SPESITIFITAS

Penilaian sensitifitas dan spesifisitas menggunakan pemeriksaan EMG sebagai sebagai metode referensi atau baku emas. Titik potong diagnostik terbaik pada skala pemeriksaan monofilamen untuk mencapai sensitifitas maksimum dan spesifisitas yang baik dinilai antara skor 0 dan 6 poin.

Dibawah ini akan diperlihatkan table 2 x 2 nilai diagnostik monofilamen 10 g pada penderita DM dengan kemungkinan polineuropati pada titik potong 0 dan 6.

Tabel 4. Nilai diagnostik monofilamen 10 g terhadap EMG pada skor nol (0).

MONOFILAMEN	E M G		JUMLAH
	+	--	
+	44	5	49
--	18	9	27
JUMLAH	62	14	76

Sensitifitas : 70,9 % (95 % CI : 60,7 % - 81,1 %)

Spesifisitas : 64,3 % (95 % CI : 53,5 % - 75,1 %)

Nilai ramal + : 95,8 % (95 % CI : 90,9 % - 100% %)

Nilai ramal - : 35,7 % (95 % CI : 25,2 % - 46,2 %)

Akurasi : 69,7 % (95 % CI : 63,9 % - 83,5 %)

Tabel 5. Nilai diagnostik Monofilamen 10 g terhadap EMG pada skor 6

MONOFILAMEN	E M G		JUMLAH
	+	--	
+	50	6	56
--	12	8	20
JUMLAH	62	14	76

Sensitifitas : 80,6 % (95 % CI : 72,9 % - 88,2 %)

Spesifisitas : 57,1 % (95 % CI : 46,2 % - 68 %)

Nilai ramal + : 92,8 % (95 % CI : 86,7 % - 100 %)

Nilai ramal - : 40 % (95 % CI : 29,1 % - 50,9 %)

Akurasi : 76,3 % (95 % CI : 69,9 % - 87,9 %)

Tabel 6. Nilai diagnostik CNE terhadap EMG pada skor : 4

C N E	E M G		JUMLAH
	+	--	
+	54	4	58
--	8	10	18
JUMLAH	62	14	76

Sensitifitas : 87,1 % (95 % CI : 79,6 % - 94,6 %)

Spesifisitas : 71,4 % (95 % CI : 61,2 % - 81,6 %)

Nilai ramal + : 96,6 % (95 % CI : 92,2 % - 100 %)

Nilai ramal - : 62,5 % (95 % CI : 51,6 % - 73,4 %)

Akurasi : 84,2 % (95 % CI : 82,5 % - 96,5 %)

Tabel 7. Nilai diagnostik CNE terhadap EMG pada skor : 11

CNE	EMG		JUMLAH
	+	--	
+	50	1	51
--	12	13	25
JUMLAH	62	14	76

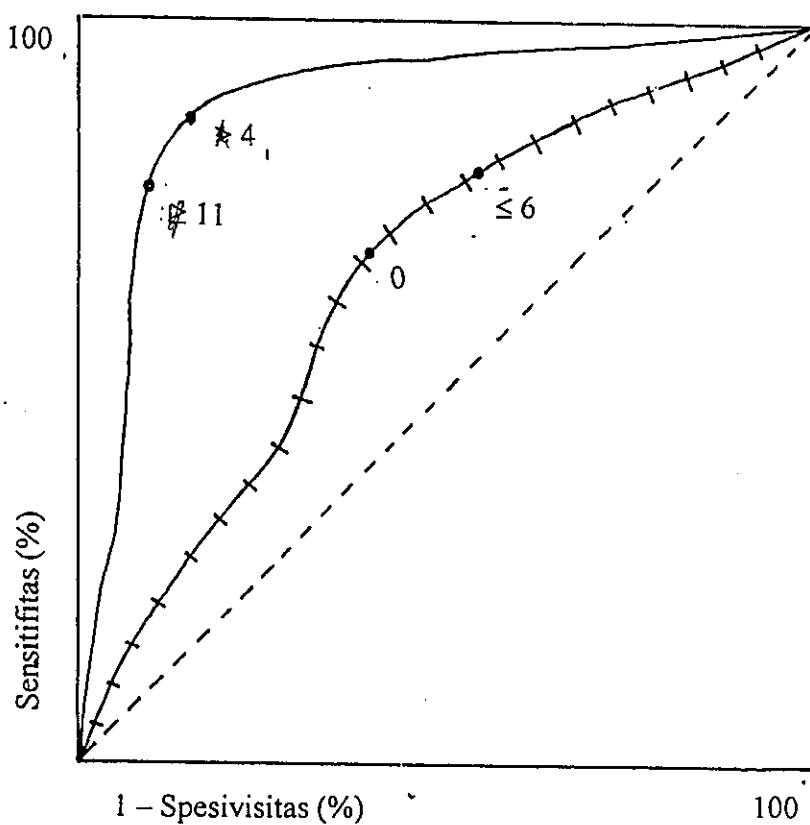
Sensitifitas : 80,6 % (95 % CI : 71,7 % – 89,5 %)

Spesifisitas : 92,9 % (95 % CI : 87,2 % - 98,6 %)

Nilai ramal + : 98,0 % (95 % CI : 94,9 % - 100 %)

Nilai ramal - : 92,8 % (95 % CI : 87,1 % - 98,5 %)

Akurasi : 82,9 % (95 % CI : 74,5 % - 91,3 %)



Gambar 3. Kurva ROC Monofilamen 10-g dan skor CNE pada Polineuropati Diabetik.

Keterangan :

----- : garis referensi.

———— : CNE

-++-++- : Monofilamen 10-g

BAB V

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan evaluasi nilai diagnostik monofilamen 10 g dan Skor *Clinical Neurological Examination* (CNE) pada polineuropati diabetik. Uji diagnostik ideal adalah suatu uji yang dapat memberikan hasil positif pada semua subyek sakit dan negatif pada subyek yang sehat. Hal tersebut dapat terjadi bila sebuah uji diagnostik mempunyai nilai indeks sensitifitas dan spesivisitas masing-masing 100 %. Namun hal ini sangat jarang ditemukan. Hampir semua uji diagnostik terdapat kemungkinan untuk diperoleh hasil positif pada subyek yang sehat (*false positive*) dan negatif pada subyek yang sakit (*false negative*).⁽³⁰⁾

Monofilamen dengan berbagai ukuran telah banyak diteliti untuk skrining dan deteksi neuropati diabetik dalam upaya mencegah terjadi ulkus diabetik. Monofilamen 10 g (5.07) pada umumnya dipakai sebagai ukuran standar , serta dari berbagai penelitian menunjukkan hasil lebih baik dibandingkan monofilamen ukuran 1 g (4.17) dan 75 g (6.10). *The American Diabetes Association* (ADA) telah merekomendasikan penggunaan *Semmes-Wenstein* monofilamen 10-g untuk identifikasi dini pasien diabetes dalam upaya mencegah ulkus kaki diabetik. ^(21,31,32)

Meskipun telah banyak dilakukan penelitian monofilamen, namun sampai saat ini belum ada teknis standar penggunaan monofilamen yang meliputi lokasi pemeriksaan, cara pemakaian dan interpretasi hasil pemeriksaan.⁽³⁰⁾ Pada penelitian ini dipilih 3 lokasi pada kaki yaitu plantar ibu jari kaki, sisi medial foot dan pangkal jari ke 3. Sebelum dilakukan pemeriksaan, monofilamen di uji-cobakan pada tangan penderita, untuk pengenalan sensasi rasa dari monofilamen. Pemeriksaan dilakukan dengan kedua mata

pasien tertutup. Monofilamen ditekankan pada lokasi pemeriksaan sampai menekuk membentuk sudut 90° selama 2 detik, kemudian segera ditarik dari tempat pemeriksaan. Interpretasi hasil pemeriksaan dengan skor 0 bila negatif (tidak merasakan sentuhan monofilamen), 1 bila menurun, dan skor 2 bila positif. Dengan demikian variasi skor pada kedua tungkai kanan dan kiri adalah 0 – 12.

Dari 76 penderita DM yang dilakukan pemeriksaan EMG didapatkan 62 pasien neuropati diabetik (81,6 %) dan 14 pasien tidak mendukung polineuropati (18,4 %). Hasil pemeriksaan monofilamen 10-g dengan skor 0 didapatkan 44 pasien neuropati dan 18 pasien tidak menunjukkan neuropati. Lima pasien menunjukkan neuropati dengan pemeriksaan monofilamen, namun EMG tidak mendukung neuropati.. Pada 9 kasus, baik monofilamen maupun EMG tidak mendukung neuropati. Hasil penelitian monofilamen 10 g dibandingkan dengan EMG sebagai baku emas, didapatkan hasil sensitifitas 70,9 % dan spesifisitas 64,3 % dengan skor 0 sebagai titik potong. Bila dipakai skor ≤ 6 sebagai batasan didapatkan sensitifitas 80,6 % dan spesifisitas 57,1 %. Bila monofilamen dipakai untuk tujuan deteksi dini neuropati nilai sensitifitas yang tinggi lebih penting dari pada spesifisitas, sehingga akan lebih baik bila dipakai skor ≤ 6 .

Berbagai penelitian dengan menggunakan monofilamen telah dilakukan untuk deteksi maupun diagnosis polineuropati dalam aplikasi klinis. Pada penelitian Valk GD dkk dengan jumlah sampel 68 penderita DM dan dilakukan oleh 2 peneliti, didapatkan hasil sensitifitas 87,5 % dan 95,8 % dan spesifisitas 61,4 % dan 45,5 %. Namun penelitian ini menggunakan 3 ukuran monofilamen yang berbeda masing-masing 1 g (4.17), 10 g (5.07) dan 75 g (6.10) serta pemeriksaan *vibration perception threshold* (VPT) sebagai standart pemeriksaan atau baku emas.(1). Penelitian Nagai Y dkk dengan

jumlah sampel 65 pasien mendapatkan nilai sensitifitas dan spesivisitas monofilamen 10-g masing-masing 88 % dan 68 %. Namun pada penelitian ini diagnosis neuropati hanya ditentukan secara klinis, yaitu memenuhi 2 dari 3 kriteria : 1) mati rasa jari-jari kaki, 2) Hilangnya refleks tendo Achilles, 3) penurunan sensasi fibrasi dengan garputala 128-Hz. Lokasi pemeriksaan pada penelitian ini juga berbeda, yaitu 1) bagian plantar metatarsal jari 1, 2) bagian plantar metatarsal jari ke 5, 3) Ibu jari kaki. (31)

Perbedaan nilai diagnostik monofilamen 10-g kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain : kriteria diagnosis neuropati yang digunakan, faktor-faktor ekstrinsik yang meliputi prosedur pemeriksaan (lokasi, jumlah pemeriksaan monofilamen dan interpretasi pemeriksaan), serta reliabilitas respon pasien. Faktor intrinsik yaitu jenis, ukuran dan kualitas monofilamen juga berpengaruh pada hasil pemeriksaan. (22)

Berbagai pemeriksaan neurologi klinis diciptakan dan diteliti oleh para ahli untuk mendapatkan alat diagnostik neuropati diabetes yang praktis dan mudah dilakukan dalam aplikasi klinis sehari-hari. CNE merupakan salah satu bentuk pemeriksaan klinis neurologis untuk diagnosis polineuropati diabetik, meliputi pemeriksaan fungsi sensorik, kekuatan otot dan refleks tendo. Penambahan pemeriksaan kekuatan otot dan refleks tendo sebagai bagian fungsi sensoris membuat cara pemeriksaan ini menjadi lebih lengkap. Penelitian Valk GD dkk menyimpulkan reproduibilitas CNE cukup baik (0,79, 95 % CI), sehingga dapat diaplikasi pada penggunaan klinis sehari-hari. (1)

Pada penelitian ini didapatkan hasil 54 pasien neuropati dengan pemeriksaan CNE (titik potong ≥ 4), 8 pasien tidak mendukung neuropati. Pada 4 kasus menunjukkan neuropati dengan CNE, namun EMG tidak mendukung neuropati. Nilai diagnostik CNE pada penelitian ini dengan memakai skor ≥ 4 , sensitifitas 87,1 % dan spesifisitas

71,4 %. Berdasarkan analisa Kurva ROC, Sensitifitas dan spesifisitas terbaik, yaitu 80,6 % dan 92,9 % pada skor 2. 11. Hasil penelitian Valk GD dkk mendapatkan nilai sensitifitas CNE oleh 2 pemeriksa masing-masing 91,3 % dan 82,6 %, sedangkan spesifisitas oleh 2 pemeriksa 63,4 % dan 60,9 %. Kemungkinan perbedaan hasil penelitian disebabkan oleh faktor peneliti (dengan atau tanpa pelatihan), alat yang digunakan (garpu tala 128-Hz dan 256-Hz) dan perbedaan metode standar pemeriksaan (VPT dan EMG).

KETERBATASAN PENELITIAN.

- ◆ Jumlah sampel agar kekuatan penelitian (*power*) 90 % tidak terpenuhi, hal ini terutama karena keterbatasan waktu, tenaga dan biaya. Oleh karena itu diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang memadai.
- ◆ Bias penelitian, terutama faktor subyektifitas peneliti maupun responden dapat diminimalkan dengan indeks Kappa dari 2 peneliti, namun tidak dapat dilakukan pada penelitian ini, karena kesulitan mendapatkan personil (peneliti) lain yang bersedia dilibatkan dalam penelitian ini.
- ◆ Tidak memeriksa kemungkinan defisiensi vitamin B6 dan B12 sebagai faktor eksklusi karena biaya pemeriksaan yang mahal dan tidak terjangkau peneliti.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

1. KESIMPULAN

Monofilamen 10 g (5.07) merupakan sebuah alat deteksi dan diagnosis polineuropati diabetik yang telah banyak diteliti dan digunakan dalam aplikasi klinis sehari-hari. Skor *Clinical Neurological Examination* (CNE) merupakan salah satu pemeriksaan klinis untuk diagnosis polineuropati diabetik yang diperkenalkan oleh Valk GD dkk. Nilai diagnostik monofilamen 10 g (5.07) dan skor CNE yang diperoleh dari penelitian ini dengan EMG sebagai baku emas adalah sebagai berikut :

1. Monofilamen 10 g (5.07) :

- ◆ Pada skor 0 memberikan hasil nilai diagnostik sensitifitas 70,9 % dan spesifisitas 64,3 %.
- ◆ Pada skor ≤ 6 memberikan hasil nilai diagnostik sensitifitas 80,6 % dan spesifisitas 57,1 %.

2. Skor *clinical neurological examination* (CNE) :

- ◆ Pada skor ≤ 4 memberikan nilai diagnostik sensitifitas 87,1 % dan spesifisitas 71,4 %.
- ◆ Pada skor ≤ 11 memberikan nilai diagnostik sensitifitas 80,6 % dan spesifisitas 92,9 %.

Berdasarkan data-data diatas, titik potong 6 mempunyai nilai lebih baik bila monofilamen digunakan untuk tujuan skrening neuropati diabetes karena sensitifitasnya lebih tinggi. Nilai diagnostik skor CNE terbaik pada titik potong skor 11.

Monofilamen 10 g (5.07) mempunyai sensitifitas yang baik bila digunakan untuk tujuan skrening. Skor CNE mempunyai nilai sensitifitas dan spesivisitas yang baik untuk diagnosis polineuropati diabetik dan mudah diaplikasikan dalam penggunaan klinis sehari-hari.

2. SARAN

1. Monofilamen 10-g dapat digunakan untuk skrining dan deteksi dini PND, dengan sensitifitas cukup baik.
2. Pemeriksaan klinis dengan CNE dapat dipakai untuk membantu diagnosis polineuropati diabetik di tempat pelayanan kesehatan dimana tidak tersedia EMG sebagai sarana diagnosis.
3. Perlu dilakukan penelitian dengan disertai nilai Kappa dari 2 peneliti untuk menghindari bias subyektifitas oleh peneliti, serta jumlah sampel yang cukup memadai.
4. Sebaiknya dipergunakan monofilamen standart yang telah direkomendasikan dari berbagai penelitian.
5. Monofilamen yang diedarkan di pasaran untuk tujuan komersial sebaiknya disertai dengan petunjuk teknis pemakaian secara jelas, hal ini untuk sedapat mungkin meminimalkan kesalahan teknis yang akan berpengaruh pada hasil pemeriksaan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Valk GD, Sonnaville JD, Houtum WH et al. The assesment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice : Reproducibility and validity of Semmes-Weinstein monofilament examination and clinical neurological examination. In: Sonnaville JD ed. Structured care for patients with diabetes mellitus type 2 in general practice. Amsterdam; VU University Press, 1998 : 49-63.
2. Vinik AI, Pittenger GL, McNitt P, Stansberry KB. Diabetic Neuropathy. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM eds. Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Text. 2th ed. Philadelphia; Lippincott williams & Wilkins, 2000 : 910-30.
3. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK et al. A Practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assesment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994; 17 : 1281-9.
4. Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ et al. Diabetic neuropathy. In : Porte DJ, Sherwin S eds. Diabetes Mellitus. 5th ed. Stamford-Connecticut, Appleton & Lange, 1997 : 1009-62.
5. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Diabetic neuropathy. In: Turtle JR, Kaneko T, Osato S eds. Diabetes in the New Millenium. Sydney; The Endocrinology and Diabetes Research of the University of Sydney, 1999 : 387-400.
6. Rosenberg NR, Portegeis P, Visser MD. Diagnostic investigation of patients with chronic plyneuropathy : evaluation of a clinical guideline. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71 : 205-9.
7. Widiastuti S. Kajian anatomis n. facialis, n. trigeminus dan batang otak pada polineuropati diabetik. Majalah Kedokteran Diponegoro 1994; 29 : 197-215.
8. Endang K. Elektrodiagnosis pada polineuropati. Simposium pengelolaan paripurna nyeri neuropati dalam menyongsong millenium III, Semarang, 1999 : 1-11.
9. Perkins BA, Zinman B, Olaleye D, Bril V. Simple screening test for peripheral neuropathy in the diabetic clinic. Diabetes Care 2001; 24 : 250-6.

10. Boulton AJM, Gries A, Jervel JA. Guidelines for the diagnosis and out patient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med*, 1998; 15 : 508-14
11. Tjokroprawiro A. Diabetic neuropathy : From basic to clinic (focus on neuropathic pain in diabetes mellitus). *Surabaya Diabetik Update VII-VIII*. Surabaya, 2000 : 109-24.
12. Noerjanto M. Aspek klinis neurologis gangguan endokrin. Dalam : Soetedjo W. ed. *Simposium penatalaksanaan manifestasi neurologik penyakit-penyakit internal*. Surakarta; BP UNS, 1995 : 1-18
13. Djokomoeljanto R. komplikasi mikro dan makroangiopati pada diabetes tipe 2. Dalam: Soehardjono ed. *PIT-V Perhimpunan Dokter spesialis Penyakit Dalam Cab. Semarang*. Semarang; Balai Penerbit Universitas Diponegoro, 2001 : 293-305.
14. Darmono. Komplikasi vaskuler Diabetes Melitus. *PIT-III Perhimpunan Dokter spesialis Penyakit Dalam Cab. Semarang*. Semarang; Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1999 : 82-9
15. Soegondo S. Mekanisme Komplikasi DM, Aspek-aspek Ilmu-ilmu Dasar pada Keadaan Klinik. Dalam : Aru sudoyo dkk ed. *Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam*, Jakarta; Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 1999 : 87-102.
16. Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. *Diabet. Med*. 1998; 15 : 97-112.
17. Adam RD, Victor M. Diseases of the Peripheral Nervous in *Principles of Neurology*, 5 th ed. Singapore, Mc Graw-Hill, 1993 : 1117-69.
18. Asbury AK, Porte D. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995; supl 1, 18 : 59-82
19. Widjaja D. Nyeri Neuropatik serta penanganannya. *Surabaya Diabetes Update VII-VIII*, Surabaya; Diabetes and Nutrition Center FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, 2000 : 25 – 67.
20. Amanda LA, Edward JB, Jessie HA, Ruby CF, Douglas GS. Risk factor for diabetic peripheral sensory neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20 : 1162-67.

21. Armstrong DG. The 10-g Monofilament. The diagnostic divining rod for the diabetic foot ?. *Diabetes Care* 2000; 23 : 887.
22. Booth J, Young MJ. Differences in the Performance of Commercially available 10-g Monofilaments. *Diabetes Care* 2000; 23 : 984-8.
23. Meijer JW, Sonderen EV, Blaauwwekel EE et al. Diabetic neuropathy examination :
---A hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 : 750-3.
24. Bril V, Tkac I. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 1998; 21 : 1749-52.
25. Notermans SL. Polyneuropathies in current practice of clinical electromyography, New York, Elsevier science Publishers, 1984 : 279-309.
26. Kimura J. Polyneuropathies in electrodiagnosis in Diseases of nerve and muscle principles and practice, 2th ed, FA Davis Co, Philadelphia, 1989 : 463-5.
27. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J. Adequacy of sample size in health studies. Penerjemah : Pramono D. Penyunting : Kusnanto H. Besar sampel dalam penelitian kesehatan. Yogyakarta; Gajah Mada University Press, 1997.
28. Suprihati. Menentukan besar sampel. Dalam : Ministry of Education and Culture Faculty of Medicine. Semarang; Clinical Epidemiology and Biostatistic Unit, 2000 : 61-7.
29. PB. Perkeni. Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia. Denpasar; PB Perkeni, 1998 : 1-26.
30. Pusponegoro HD, Wila wirya IGN, Pudjiati AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji diagnostik. Dalam : Sastroasmoro S, Ismail S (ed). Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Binarupa Aksara, 1995 : 128-42.
31. Nagai Y, Sugiyama Y, Abe T, Nomura G. 4-g Monofilament is clinically useful for detecting Diabetic Peripheral Neuropathy.
32. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2002; 25 : 2048-52.